Aus der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lax
Aus der Sozialmedizinischen Abteilung
der Universitäts–Frauenklinik Basel
Direktor: Professor Dr. med. O. Käser

Einwirkungen hormonaler Kontrazeptiva auf die weibliche Brust

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jorge Tapia Bracamonte

aus Trujillo/Peru

1975

Aus der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lax
Aus der Sozialmedizinischen Abteilung
der Universitäts–Frauenklinik Basel
Direktor: Professor Dr. med. O. Käser

Einwirkungen hormonaler Kontrazeptiva auf die weibliche Brust

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jorge Tapia Bracamonte

aus Trujillo/Peru

Referent: Professor Dr. med. J. Nevinny-Stickel

Korreferent: Professor Dr. med. J. Hammerstein

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.7.1975

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	7
2.	ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	8
2.1.	Embryologie	8
2.2.	Die Brustdrüse der erwachsenen Frau	8
2.3.	Charakteristika der Anatomie der Brustdrüse	9
3.	HORMONABHAENGIGKEIT DER BRUSTDRUESE	10
3.1.	Veränderung der Mamma während der normalen Menstruationszyklus	10
3.2.	Einfluss der Oestrogene auf die Mamma	11
3.2.1.	Tierversuche	11
3.2.2.	Untersuchungen beim Menschen	12
3.3.	Einfluss der Gestagene auf die Mamma	13
3.3.1.	Tierversuche	13
3.3.2.	Untersuchungen beim Menschen	14
4.	EINFLUSS DER HORMONALEN KONTRAZEPTIVA AUF DIE MAMMA	14
4.1.	Kombinationspräparate	14
4.1.1.	Tierversuche	14
4.1.2.	Untersuchungen beim Menschen	16
4.2.	Sequentialpräparate	16
4.2.1.	Untersuchungen beim Menschen	16
5.	MAMMASYMPTOME WAEHREND DER VERABREICHUNG HORMONALER KONTRAZEPTIVA	17
5.1.	Mastodynie	17
5.1.1.	Kombinationspräparate	17
5.1.2.	Sequentialpräparate	17

5.2. Galaktorrhoe 18

5.3. Einschränkung der Laktation 18

6. MAMMAGEWEBSVERAENDERUNGEN WAEHREND DER VERABREICHUNG VON HORMONALEN KONTRAZEPTIVA 19

6.1. Palpatorische Befunde 19

6.2. Histologische Befunde 20

6.3. Mammographie 20

7. EIGENE UNTERSUCHUNG 21

7.1. Material und Methodik 21

7.1.1. Das Frauenkollektiv 21

7.1.2. Die Medikation 22

7.1.2.1. Das Kombinationspräparat A 22

7.1.2.2. Das Kombinationspräparat B 23

7.1.2.3. Das Sequentialpräparat C 23

7.1.3. Charakterisierung der Versuchspersonen 24

7.1.3.1. Alter der Frauen 24

7.1.3.2. Frühere Geburte 25

7.1.3.3. Frühere Aborte 25

7.1.3.4. Frühere Einnahme hormonaler Kontrazeptiva 26

7.1.3.5. Zyklenverteilung bei dem gesamten Frauenkollektiv 26

7.2. Ergebnisse 27

7.2.1. Zyklen mit Mammabeschwerden vor und nach der Applikation hormonaler Kontrazeptiva 27

7.2.2. Befunde bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn über Mammabeschwerden klagten 29

7.2.2.1. Behandlungsgruppe A 30

7.2.2.2. Behandlungsgruppe B 30

7.2.2.3. Behandlungsgruppe C 30

7.2.2.4. Statistische Auswertung 31

7.2.2.5. Mastodynie 31

7.2.2.6. Erschlaffung der Mamma 32

7.2.2.7. Zunahme des Mammavolumens 32

7.2.2.8. Mastopathia cystica 32

7.2.2.9. Galaktorrhoe 32

7.2.3. Befunde bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren 33

7.2.3.1. Behandlungsgruppe A 33

7.2.3.2. Behandlungsgruppe B 34

7.2.3.3. Behandlungsgruppe C 34

7.2.3.4. Statistische Auswertung 35

7.2.3.5. Mammakarzinom von Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnahmen als deren Karzinom entdeckt wurde 35

7.2.3.6. Gutartige Veränderungen im Mammagewebe die durch Palpation festgestellt wurden 36

7.2.3.7. Mastodynie 38

7.2.3.8. Erschlaffung der Mamma 39

7.2.3.9. Galaktorrhoe 40

7.2.3.10 Laktation 40

7.2.3.11 Mastopathia cystica 41

7.2.4. Mammographien 41

8. DISKUSSION 43

8.1 Mammakarzinom von Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnahmen als deren Karzinom entdeckt wurde 43

8.2. Gutartige Veränderungen im Mammagewebe die durch Palpation festgestellt wurden 46

8.3. Mastodynie 48

8.3.1. Frauen mit Mastodynie vor Behandlungsbeginn 48

8.3.2. Frauen ohne Mastodynie vor Behandlungsbeginn 49

8.4. Erschlaffung der Mamma 51

8.5. Zunahme des Mammavolumens 52

8.6. Laktation 52

8.7. Galaktorrhoe 53

8.8. Mastopathia cystica 54

8.9. Die Mammographie 55

9. ZUSAMMENFASSUNG 57

10. SCHLUSSFOLGERUNG 61

11. TABELLEN 62

12. ABBILDUNGEN 74

13. LITERATURVERZEICHNIS 87

1. EINLEITUNG

Im Laufe der letzten Jahrzehnte zeigten verschiedene Autoren, dass Progesteron die Ovulation bei Tieren unterdrücken kann. Bereits im Jahre 1940 verabreichten Sturgis und Allbright (163) Oestrogene zur Unterdrückung der Ovulation bei Frauen mit Dysmenorrhoe.

Die Anwendung und die Verbreitung von Steroiden als hormonale Kontrazeptiva ist der Verdienst von Pincus, Garcia und Mitarbeitern, welche zahlreiche klinische Prüfungen zuerst mit Progesteron und danach mit synthetischen Steroiden in die Wege geleitet haben.

Die Wirkung hormonaler Kontrazeptiva ist zur Zeit noch nicht restlos geklärt. Die Klärung der Einwirkung der applizierten Steroide auf den Organismus der Frau ist um so wichtiger als die hormonalen Kontrazeptiva innerhalb einer kurzen Zeit eine sehr grosse Verbreitung gefunden haben und die Anwendungsmöglichkeiten sich auf mehrere gynäkologische Beschwerden, wie Endometriose, Dysmenorrhoe, Hypoplasia uteri, Fertilitätsstörungen u. a. strecken.

In der vorliegenden Arbeit wird anhand der Behandlung von 1065 Frauen während 9794 Zyklen mit drei oralen Kontrazeptiva, zwei Kombinationspräparaten und einem Sequenzpräparat die Beeinflussung der Brustdrüse durch hormonale Kontrazeptiva untersucht.

2. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Embryologie (Abbildungen 1 + 2)

Die Milchdrüse ensteht aus der anfangs längs über die Rumpfwand verlaufenden Milchleiste als eine zuerst knopfförmige Epithelwucherung,welche sich bald grubig unter die Oberfläche einsenkt, wobei vom Boden der Grube die Milchgänge auswachsen. An die Milchgänge sind die Anlagen von Haaren angeschlossen, die aber noch während der Fetalzeit wieder zurückgebildet werden (73).

Die Milchdrüsen entstehen bei menschlichen Embryonen beiderlei Geschlechts am Anfang des 3. Embryonalmonats. Erst im 5. Embryonalmonat wachsen aus dieser Epithelknospe einige Epithelstränge in das Mesenchym vor, um sich dort zu verzweigen. Kurz vor der Geburt tritt ein weiterer Entwicklungsschub ein, der zu stärkerer Verzweigung der Epithelsprosse führt und kurz nach der Geburt sogar die Absonderung der Lac neonatorum veranlassen kann (161).

2.2. Die Brustdrüse der Erwachsenen Frau

Die Brustdrüse der jungen Frau besteht aus 15 bis 20 verzweigten tuboloalveolären Einzeldrüsen. Sie sind in ein gemeinsames Bindegewebestroma eingelassen und münden mit ihren Ausführungsgängen bzw. ducti lactiferi auf der Spitze der Brustwarze. Die ducti lactiferi besitzen ein ein bis zweischichtiges prismatisches Epithel und eine bindegewebige lamina propia. Vor dem Eintritt in die Papillae Mammae sind sie spindelartig zu den sinus lactiferi

erweitert (29). Die Drüsengänge werden unmittelbar von einem am Kapillaren und freien Zellen reichen Bindegewebe, dem nachgiebigen Mantelbindegewebe, gestütz.

Während der Schwangerschaft ist die Volumenzunahme der Mamma schon im 2. Monat bemerkbar. Die ducti lactiferi sprossen in die Bindegewebe Septen hinein Die Wandungen der nunmehr vorhandenen Alveolen werden von einem einschichtigen, kubischen Epithel gebildet. Man bemerkt die Absonderung des Colostrums ab 7. oder 8. Schwangerschaftsmonat. Mit dem Einschiessen der Milch am 3. Tag nach der Geburt ist eine Erweiterung der Alveolen und ducti lactiferi verbunden. Auf der Höhe der Laktation zeichnen sich die nunmehr zylindrischen Epithelzellen der Alveolen durch starke Entwicklung von basophilen Ergastoplasma, Mitochondrienreichtum und beträchtlicher Entfaltung des Golgi-Apparates aus. Die Senile Involution der Brustdrüse zeichnet sich durch Abbau der Drüsenläppchen, Sklerosierung der Blutgefässe, Vermehrung der elastischen Fasern am Stroma ab (8).

2.3. Charakteristika der Anatomie der Brustdrüse

nach Dabelow 1957 (41) und Böhmig 1964 (19)

-Es besteht eine unterschiedliche Beteiligung der Drüsenläppchen bei normalem Menstruationszyklus.

-Mangels einer Funktionspermanenz bei der Mamma ist keine Struktur-Norm der epithelialen Anteile zu erwarten.

-Man wird überrascht von Mangel an Gefässen innerhalb des Milchdrüsengewebes von 30. Lebensjahr an.

3. HORMONABHAENGIGKEIT DER BRUSTDRUESE

Die Mamma wird von verschiedenen Hormonen angeregt, die auf das Epithel und auf das Bindegewebe ihre Wirkung ausüben, wobei das Wachstum und die Laktation beeinflusst werden. Es ist seit Jahren bekannt, dass die Proliferation der Milchdrüsengänge durch das Oestrogen und die Entwicklung der Acini durch das Progesteron hervorgerufen wird. Oestrogen und Progesteron sind in der Lage ein regelrechtes Mammawachstum zu bewirken nur, wenn zusätzlich Prolaktin und Wachstumhormon vorhanden sind. Ferner wird die Entwicklung der Mamma durch andere Hormone: Nebennierenrindesteroide, Thyroxin und Insulin, welche die Stoffwechselvorgänge steuern, begünstigt (1, 4, 9, 37, 59, 103, 124).

3.1 Veränderung der Mamma während der normalen Menstruationszyklus

Das Oedem des Mantelgewebes während des Prämenstruums scheint die wesentliche Veränderung der Mamma im Zyklus. Nicht selten werden diese zyklischen Veränderungen als schmerzhafte Spannungszustände empfunden. Die Häufigkeit dieser Beschwerden im Prämenstruum wurden bei 14 % von 600 befragten Frauen angegeben (147). Diese Mastodynie ist öfters ein Teil des prämenstruellen Syndroms und wird von den meisten Autoren als Oestrogeneffekt angesehen (114).

Die bei Versuchspersonen täglich durchgeführten Messungen ergaben, dass das Mammavolumen im Zyklus regelmässig wiederkehrende Veränderungen durchmacht. Das Maximun des Mammavolumens wurde prämenstruell beobachtet. Als Ursache

der zyklischen Volumenänderungen der Mamma werden die Schwankungen der Sexualhormone angenommen (45).

Von Rosenberg ist über das Auftreten eines Wachstums der Drüsenschläuche während des Prämenstruums berichtet worden (142).

3.2 Einfluss der Oestrogene auf die Mamma

3.2.1. Tierversuche

Die tumorinduzierende Wirkung des Oestrogens, unter experimentellen Bedingungen, ist seit Jahren bekannt (88, 108, 109, 122). Allerdings lassen sich bei denselben Tierspezies gelegentlich entgegengesetzte Effekte beobachten. Das Oestrogen bewirkt bei Mäusen und Ratten das Auftreten von Mammatumoren (115).
Von Geschickter und Hartmann (65) wird über Acinidegenerationen, Pseudolaktation und Fibrose in der Mamma männlicher Affen, die durch langzeitige Oestrogenbehandlung (7 Jahre) entstanden sind, berichtet.
Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass Oestrogen erhebliche Einflüsse auf fünf Tierarten mit Auslösung von gut- und bösartigen Tumoren haben kann (60).

In histochemischen Untersuchungen an der Mamma von Ratten, ist die Beeinflussung der enzymatischen Aktivität durch Oestrogen und Progesteron, wobei Oestrogen die hauptsächliche Wirkung besitzt, bewiesen worden (10).

3.2.2 Untersuchungen beim Menschen

Diese Untersuchungsergebnisse bei Tieren lassen sich nicht auf den Menschen direkt übertragen. Während den Tieren sehr hohe Oestrogendosen verabreicht werden, ist die Oestrogenzufuhr beim Menschen gering geblieben.
Die Entstehung von Tumoren ist durch Oestrogenzufuhr genetisch bedingt (110).
Die seltenen Beobachtungen über eine langzeitige Oestrogenbehandlung begrenzen sich meistens auf Frauen in der Menopause oder in der Postmenopause (17, 172 und 177).

Es ist über das Auftreten einer Gynäkomastie bei Männern, die in Laboratorien bei der Oestrogensynthese arbeiten, berichtet worden (65).
Das Wachstum einiger Mammatumore und ihrer Metastasen wird durch Oestrogen stimuliert (50, 53, 128).

Zahlreiche Untersuchungen haben keine Zunahme der Morbidität an Karzinome bei Patientinnen, die mit Oestrogen behandelt werden, feststellen können (25, 64, 123, 140 und 155). Sturgis (162) und Seigel (152) halten die heutigen epidemiologischen Daten für unzureichend, um eine Schlussfolgerung über die tumorigene Wirkung des Oestrogens daraus ziehen zu können.

Die Erhaltung und das Wachstum von Tumoren, die experimentell durch Zufuhr von Oestrogen erzeugt werden, sind an die Weiterzufuhr von Oestrogen gebunden. Aus diesem Grunde ist eine Langzeitoestrogentherapie beim Menschen nur in einer diskontinuierlichen Form zulässig (110). Eine anhaltende Oestrogenwirkung kann zur Dauerkollagenisierung und Verödung der Acini der Brustdrüse

führen (41).

1944 berichtete Cerneal, dass eine Umfangszunahme der Brust durch Ostrogenzufuhr erreicht werden kann. Andere Autoren sind der Meinung, dass eine Volumenzunahme der Brust durch Oestrogentherapie bei der Frau nur in seltenen Fällen erzielt werden kann (176). Manche Autoren nehmen an, dass ein erhöhter Oestrogenspiegel die Mastopathia fibrosa cystica verursachen kann (76, 178). Die Tatsache, dass die Symptome der Mastopathia Cystica ausgeprägter während des Prämenstruums vorkommen zeigt, dass Progesteron möglicherweise eine Rolle mitspielen könnte (69).

3.3 Einfluss der Gestagene auf die Mamma

3.3.1 Tierversuche

Cupceancu, Neumann und Ulloa (38, 39) haben der Einfluss von Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Gestonoroncapronat und Allylöstrenol auf die Milchdrüsendifferenzierung der Ratte untersucht. Die Gestagene Gestonoroncapronat und Allylöstrenol beeinflussen die Mammadifferenzierung weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten während ihrer intrauterinen Entwicklung. Norethisteron und Medroxyprogesteronacetat dagegen hemmen die Saugwarzenentwicklung bei weiblichen Rattenfoeten, wobei Norethisteron in allen Fällen zur vollständigen Athelie führte. Die erwähnten Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Hemmung der Milchdrüsendifferenzierung weitgehend von den virilisierenden Eigenschaften der untersuchten Gestagene abhängt. Aehnliche Untersuchungen durch Gabe von Lynestrenol sind uns nicht bekannt.

3.3.2 Untersuchungen beim Menschen

Während der Gravidität, Laktationsperiode, 2. Zyklusphase sowie durch Gestagenzufuhr, ist eine Verminderung der Mitosenraten in die Erfolgsorgane beobachtet worden. Die Abnahme der Mitosenzahl scheint durch das Progesteron bedingt zu sein (93, 94, 95). Ein gewisser Tumorschutz dadurch wird jedoch bestritten, da z.B. durch den Anstieg der Hormone während der Schwangerschaft eine vermehrte Vaskularisierung, welche die Hämatogene und Lymphogenemetastasierung begünstigt, eintritt (52). Das Auftreten gutartiger Mammatumoren bei Frauen die mehr als zwei Jahre hormonale Kontrazeptiva einnehmen, ist geringer als bei einem Kontrollkollektiv. Das zeigt ein Zwischenbericht einer umfangreichen prospektiver Studie. Dieser Effekt ist möglicherweise auf die Wirkung des Gestagenanteils zurückzuführen (104). Gestagene werden neben Androgene, Anabolika und Oestrogene als palliative Therapie bei metastasierendem Mammakarzinom angewandt (72, 168, 169).

4. EINFLUSS DER HORMONALEN KONTRAZEPTIVA AUF DIE MAMMA

4.1 Kombinationspräparate

4.1.1 Tierversuche

An Ratten konnte die Häufigkeit des Auftretens von Mammatumoren die durch krebsfördernde Substanzen induziert wurden, durch eine Norethinodrel + Mestranol-Kombination begünstigt werden. Durch die Verabreichung von mehrfachen Menschendosen verschiedener Oestrogen-Gestagen-Kombinationen, wurde das Auftreten von Mastopathien mit Erweiterungen der ducti lactiferi und sekretorischer Aktivität bei Tieren induziert (92,149). Langzeitversuche an Beagle-Hunden haben durch die Verabreichung von Medroxyprogesteron-acetat

+ Aethinyloestradiol bzw. Chlormadinonazetat + Mestranol gutartige Fibroadenome mit Epithelwucherungen in den Milchdrüsen hervorgerufen (60). Die Hunde erhielten das 10-25 fache der Humandosis. Langzeitversuche bei Ratten Mäusen und Affen ergaben keine Zunahme der Mammaveränderungen (42).

Tabelle 1.

Eine Zusammenstellung von Tierversuchen, die keine Beeinflussung der Frequenz spontaner Tumoren durch Gestagen-Oestrogen-Kombinationen zeigen.

Autoren	Gestagen-Oestrogen Kombination	Tierspezies
Coezy und Rudali, 1970 (35)*	Aethynodiol + Mestranol	Ratten
Drill, 1963 (47)	Aethynodiolazetat + Mestranol	Ratten und Hunde
Drill, 1959 (46); Kar und Mitarbeiter, 1965 (91); Sichuck und Mitarbeiter, 1967 (156).	Noraethynodrel + Mestranol	Ratten, Hamster, Hunde, Affen.
King und Lubansky, 1962 (97)	Noraethyndron + Mestranol	Ratten
Mc Kinney und Mitarbeiter, 1968 (117)	Megestrolazetat + Aethinyloestradiol	Ratten
Rieche, 1967 (137)*	Norethisteronazetat + Aethinyloestradiol	Mäuse
Schardein, 1969 (149)*	Noraethyndronazetat + Aethinyloestradiol	Ratten

*Diese Studien befassen sich besonders mit Mammaveränderungen.

4.1.2. Untersuchungen beim Menschen

Die ersten 10 Jahre verbreiteter Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva haben keine Beziehung zwischen Mammakarzinom und diesen Hormonen gezeigt. Es fehlt jedoch an Langzeitstudien, die die Karzinomslatenzzeit umfassen können (50, 83, 84). In den bisher mitgeteilten Untersuchungsergebnissen ist keine Zunahme der Karzinomfrequenz erkennbar (23, 36, 44, 48, 85, 135, 136, 167). Bei einem manifesten Mammakarzinom sollte man vorsichtshalber auf Ovulationshemmer verzichten (95).

Es wurde mitgeteilt, dass es durch Verabreichung von Oestrogen-Gestagen-Kombinationen zu einem Wachstum des Uterus und auch der Brüste kommen kann (15)

Die Ergebnisse der Tierversuche sind nicht direkt ohne genaue Ueberprüfung auf den Menschen übertragbar (30, 105).

4.2. Sequentialpräparate

4.2.1. Untersuchungen beim Menschen

Bei Verabreichung von Sequentialpräparaten wird eine signifikante Abnahme der Häufigkeit an Nebenwirkungen beobachtet, die sonst bei hormonaler Kontrazeptiva üblich sind (67, 158, 173).

Die zweifellos bessere Verträglichkeit der Sequenzpräparate wird durch eine etwas höhere Versagerquote erkauft (165). Die Häufigkeit von Mammabeschwerden während der Behandlung mit Sequentialpräparaten wird in der Literatur

zwischen 0 % und 1,9 % aller behandelten Frauen angegeben (126).

5. MAMMASYMPTOME WAEHREND DER VERABREICHUNG HORMONALER KONTRAZEPTIVA

5.1. Mastodynie

Die Häufigkeit der Beschwerden in den Brüsten während des normalen menstruellen Zyklus wird mit 14,3 % angegeben (147).

5.1.1 Kombinationspräparate

Bei der Behandlung mit 5 mg Lynestrenol + 2,5 mg Mestranol wurden von 12,5 % der Frauen Brustbeschwerden angegeben (49). Bei einer Dosierung von 1 mg Lynestrenol + 0,1 mg Mestranol trat eine Mastodynie bei nur 4,41 % der Frauen auf (3). Unter der Verabreichung von 0,5 mg DL-Norgestrel + 0,05 mg Aethinyloestradiol wurden Brustbeschwerden von 0,2 % der Frauen während des 1. Behandlungszyklus angegeben (127).

5.1.2 Sequentialpräparate

Söllwell und Nilsson (157), fanden einen erheblichen Rückgang an Mastodynie unter der Verabreichung von 16 Tabletten mit 0,1 mg Aethinyloestradiol, 5 Tabletten mit 0,1 mg Aethinyloestradiol+1 mg Megestrol-acetat. 26 % der Patientinnen klagten über Mammabeschwerden vor Applikation dieses Präparates. Lediglich 7,5 % der Frauen gaben eine Mastodynie während der Behandlung an. Diese Studie verglich die Wirkung von Kombinations- und Sequentialpräparaten.

50 Frauen wurden mit dem Sequentialpräparat behandelt.

Geringere Schwankungen in der Häufigkeit des Auftretens von Brustbeschwerden finden sich unter der Verabreichung von Sequentialpräparaten. Stendström (160) fand eine Mastodynie bei 5% von 38 Frauen vor Applikation der Behandlung. Die Mammabeschwerdenfrequenz unter der Gabe von 0,1mg Aethinyloestradiol, 0,1mg Aethinyloestradiol + 1mg Megestrol-acetat betrug im 1. Zyklus 11%, im 2. Zyklus 3%, im 3.Zyklus 5%, im 4. Zyklus 3% und im 5. Zyklus 3%. Unter der Verabreichung von 11 Tabletten mit 0,1mg Mestranol, 10 Tabletten mit 0,1mg Mestranol + 2mg Chlormadinon-acetat wurden von 46 Frauen während 521 Behandlungszyklen keine Mammabeschwerden angegeben (58). Cittadini und Quartaro (34) berichteten über eine Mastodyniefrequenz von 2.32% unter der Gabe Sequentialpräparate.

5.2. Galactorrhoe

Bereits seit dem Jahre 1966 ist bekannt, dass hormonale Kontrazeptiva in der Lage sind eine Galactorrhoe zu bewirken.(71, 141, 181). Es kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirkung des prolaktinhemmenden Faktors durch Oestrogene-Gestagene-Kombinationen herabgesetzt wird (148).

Friedmann und Goldfien (63) schlossen aus ihren Untersuchungsergebnissen, dass eine Brustsekretion bei 11% der Mehrgebärenden mit normalem menstruellen Zyklus vorkommt, andererseits die Galactorrhoe durch hormonale Kontrazeptiva meistens von Amenorrhoe begleitet wird.

5.3 Einschränkung der Laktation

Ueber die Einschränkung der Laktation durch hormonale Kontrazeptiva liegen

eine Reihe von Untersuchungen vor (32, 33, 90, 101, 166). Einige Autoren fanden keine Verringerung der Laktation durch diese Präparate (22, 153).

Nach Verabreichung von markierten Norethinodrel per os wurden geringe Mengen des Gestagens in der Muttermilch wiedergefunden (106). Untersuchungen von Chinnatamby (33) zeigten ähnliche Ergebnisse. Es ist jedoch nicht bekannt, dass durch Verabreichung von Kontrazeptiva während der Laktationsperiode der Säugling geschädigt wird (60). Zur weiteren Abklärung dieser Fragen wurden 205 Müttern Kombinations- und Sequentialpräparate verabreicht. Die Autoren konnten nachweisen, dass die Laktation durch beide Typen von Kontrazeptiva unterdrückt wird (100).

6 MAMMAGEWEBSVERAENDERUNGEN WAEHREND DER VERABREICHUNG VON HORMONALEN KONTRAZEPTIVA

6.1 Palpatorische Befunde

Bei 22 Patientinnen mit Dauermedikation von Kontrazeptiva sind wegen verdächtiger Palpationsbefunde an der Mamma Brustdrüsenexzisionen vorgenommen worden. Die morphologischen Befunde deckten sich weitgehend mit denen von Kontrollpersonen. Lediglich die lobuläre Differenzierung scheint beeinträchtigt zu sein (131).

Morin und Goldenberg (120) fanden unter der Behandlung mit den hormonalen Kontrazeptiva das Auftreten von knotenartigen Veränderungen und schmerzhaften Bezirken in der Brust einiger Patientinnen. Besonders bemerkenswert ist, dass solche Veränderungen selten einen stärkeren Grad erreichen. Die Wirkung

der genannten Steroiden auf die Brust scheint dabei von individueller Disposition abzuhängen (69, 70).

6.2 Histologische Befunde

Goldenberg und Mitarbeiter (66) konnten gesteigerte Epithelproliferationen mit Sekretionszeichen in den Fibroadenomen von vier jungen Frauen, die Enovid eingenommen hatten, nachweisen. Gray (69) untersuchte zwei Fibroadenome von Frauen, die eine hormonale Kontrazeptivabehandlung beendet hatten. In einem Fall wurde eine gesteigerte Epithelproliferation festgestellt.

Fechner (54) verglich 54 Fibroadenome von Patientinnen, die mit Oestrogen-Gestagen- Kombinationen behandelt waren mit 54 Fibroadenomen von Frauen ohne hormonale Medikation. Ausser vier Ausnahmen, die eine gesteigerte Aciniproliferation zeigten, fanden sich keine Unterschiede zwischen den histologischen Bildern beider Gruppen. Der selbe Autor (55) konnte keinen histologischen Unterschied zwischen dem Mammakarzinom von fünf Frauen, die hormonale Kontrazeptiva eingenommen hatten und dem Mammakarzinom von Patientinnen ohne solche Medikation feststellen. Die Synthese von Anamnese und anatomischem Befund der Brustdrüsen bei 22 Patientinnen mit Dauermedikation von Kontrazeptiva ergab keine typischen Veränderungen die auf einen iatrogenen Einfluss bezogen werden könnten (131).

6.3 Mammographie

Röntgenuntersuchungen der Mamma bei 1443 Frauen, bei welchen die Röntgendiagnose entweder durch histologische Untersuchung oder eine mindestens neunmonatige Verlaufskontrolle überprüft werden konnte, zeigten keine signi-

fikante Zunahme von gutartigen und bösartigen Erkrankungen im Bereich der weiblichen Brustdrüse als Folge der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva. Dagegen fand sich unter der Oestrogenmedikation eine deutliche Verschiebung in Richtung auf physiologischerweise sonst nur in jüngeren Lebensjahren vorkommende mammographische Bilder hin (143).

Bilbao (16) untersuchte Mammographien von 62 Frauen zwischen 19 und 40 Jahren ohne Anamnese von Brustbeschwerden. 27 Frauen aus dieser Reihe hatten 1 bis 2 Jahre lang hormonale Kontrazeptiva (Enovid) genommen. Es fand sich keinen Unterschied zwischen den Mammographien von Frauen mit Medikation von Kontrazeptiva und den Mammographien von Kontrollpersonen.

Die Röntgenaufnahme einer 28 jährigen Frau die seit 3 Jahren ein Kombinationspräparat (4 mg Norethisteron-acetat und 0,05 mg Aethinylöstradiol) einnahm, zeigte die für eine beginnende Schwangerschaft typische wolkig-aufgelockerte Strukturen (133).

7. EIGENE UNTERSUCHUNG

7.1 Material und Methodik

7.1.1 Das Frauenkollektiv

Das Kollektiv dieser Studie stammt aus der Abteilung des Sozialmedizinischen Dienstes der Universitäts-Frauenklinik Basel und umfasst 1065 Frauen im geschlechstreifen Alter. Die Motivation der Frauen für die Behandlung war Familienplanung.

307 Frauen wurden während 2679 Zyklen mit einem klassischen Kombinationspräparat, das wir als Kombinationspräparat A bezeichnen werden, behandelt.

92 Frauen dieser Studie sind während 576 Zyklen mit einem ebenfalls klassischen Kombinationspräparat, das wir für die Zwecke dieser Studie als Präparat B bezeichnen wollen, behandelt worden.

666 Frauen sind während 6539 Zyklen mit dem Sequenzpräparat, das wir in dieser Studie als Sequenzpräparat C bezeichnet haben, behandelt worden.

7.1.2. Die Medikation (Tabelle 4 und Abb. 3)

Die verabreichte Anzahl von mg. an Oestrogene bzw. Gestagene stellt keinen zuverlässigen Massstab für die Beurteilung der Aktivität eines hormonalen Kontrazeptivum. Um die 3 Kontrazeptiva dieser Studie mit einander vergleichen zu können, werden wir hier die Methode für die Berechnung der oestrogenen und gestagenen Aktivität nach Tenhaeff modifiziert durch Balmer (7) und Kless-Och (99) verwenden. Uns ist jedoch bewusst, dass die o. a. Methode das gesamte Wirkungsspektrum der Gestagene nicht berücksichtigt.

7.1.2.1. Das Kombinationspraeparat A

Das Präparat A hat folgende Zusammensetzung: 1mg Lynestrenol + 0,1mg Mestranol pro Dragée. Man beginnt mit der Einnahme am 5. Tag des Zyklus. Das Präparat wird jeweils an 22 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen. Nach 6 Tage Pause wird die Einnahme fortgesetzt. Bei der Behandlung mit diesem Präparat werden 22mg von Lynestrenol und 2,2mg von Aethinyloestradiol pro Zyklus verabreicht. Die gestagene Aktivität pro Zyklus beträgt 59,4 und die

oestrogene Aktivität pro Zyklus 2,2. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat von mittleren gestagenen Aktivität und höherer Oestrogenen Aktivität. Das Präparat gehört somit zur Gruppe der ausgeglichenen bis relativ oestrogenbetonten oralen Kontrazeptiva an.

7.1.2.2. Das Kombinationspräparat B

Das Kombinationspräparat B enthält 2mg Lynestrenol + 0,04mg Aethinyloestradiol pro Dragée. 1 Dragée wird jeweils an 22 aufeinanderfolgenden Tage eingenommen, dann folgt 6 Tage Pause. Der Gestagenanteil beträgt 44 mg Lynestrenol im Zyklus und der Oestrogenanteil 0,88 mg Aethinyloestradiol pro Zyklus und die oestrogene Aktivität 1,495 pro Zyklus. Dieses Kombinationspräparat besitzt eine höhere gestagene Aktivität und eine mittlere oestrogene Aktivität. Dieses Präparat gehört zur Gruppe der ausgeglichenen bis relativ gestagenbetonten Präparaten an.

7.1.2.3 Das Sequenzpräparat C

Das Sequenzpräparat C enthält 22 Tabletten (16 weisse, 7 rosa, 5 gelbe Tabletten). 1 weisse Tablette: Aethinyloestradiol 0,1 mg + Megestrolacetat 0,1 mg; 1 rosa Tablette Aethinyloestradiol 0,1 mg + Megestrolacetat 1 mg; 5 gelbe Tabletten ohne Wirksubstanz.

Die Verabreichung dieses Sequenzpräparates wird wie folgt vorgenommen: vom 5-19 Zyklustag täglich 1 Tablette mit 0,1 Aethinyloestradiol + 0,1 mg Megestrolacetat. Vom 20-24 Zyklustag 1 Tablette mit 0,1 mg Aethinyloestradiol + 1 mg Megestrolacetat täglich. Dann folgen die 5 Tabletten ohne Wirksubstanz. Insgesamt wird 8,6 mg von Megestrol und 2,3 mg von Aethinyloestra-

diol pro Zyklus verabreicht. Die Gestagenaktivität pro Zyklus beträgt 17,2 und die oestrogene Aktivität pro Zyklus 3,91. Somit weist dieses Sequenzpräparat eine niedrige gestagene Aktivität und eine höhere oestrogene Aktivität auf. Das Sequenzpräparat C gehört zur Gruppe der oestrogen-betonten Kontrazeptiva.

7.1.3 Charakterisierung der Versuchspersonen

Die für uns wichtigsten Daten der Anamnese der Frauen dieser Studie, wie das Alter, frühere Geburten, frühere Aborte und frühere Einnahme hormonaler Kontrazeptiva sind in Tabellenform zusammengestellt.

7.1.3.1 Alter der Frauen (Tabelle 6)

Die grössere Anzahl, d.h. 942 Frauen (88,3%) sind zwischen 20 und 39 Jahre alt. Davon befinden sich 678 (63,6%) in der Altersgruppe 20-29 jähriger und 264 (24,7%) in der Altersgruppe 30-39 jähriger.

121 Frauen, d.h. 11,3% aller Frauen sind entweder 19 Jahre oder jünger und 40 Jahre oder älter. Es gibt fast die gleiche Anzahl von Frauen in der Gruppe der jüngeren wie in der älteren, somit sind also 60 Frauen (5,6%) 19 Jahre oder jünger, während 61 Frauen (5,7%) 40 Jahre oder älter sind.

Wenn wir das Alter der verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander vergleichen, kommen wir zu folgendem Ergebnis: In der Behandlugsgruppe B gibt es keine Frau die 19 Jahre alt oder jünger ist, stattdessen aber 6 Frauen bzw. 6,5% Frauen dieser Gruppe die 40 Jahre oder älter sind. Zur Altersgruppe 20-39 jähriger gehören 274 Frauen (89,3%) der Behandlungsgruppe A,

86 Frauen 93,5%) der Behandlungsgruppe B und 582 Frauen (87,4%) der Behandlungsgruppe C. Die Altersverteilung der drei Behandlungsgruppen ist relativ ähnlich.

Die jüngste Frau dieser Studie ist 15 Jahre alt und die älteste 49 Jahre. In zwei Fällen gab es keine Angaben über das Alter dieser Frauen.

7.1.3.2 Frühere Geburten (Tabelle 7)

833 Frauen (78) dieser Studie haben geboren. Die Durchschnittsgeburtenzahl beträgt 1,6

288 Frauen (27%) haben 1 mal geboren; 487 (45,6%) haben 2 bis 3 mal geboren; 58 (5,4%) haben 4 mal oder mehr geboren. 232 Frauen (ca. 21,7 %) haben noch nie geboren.

Die Häufigkeit der Entbindungen sind in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar. Zum Beispiel bei Frauen die 1 bis 3 mal geboren haben, gehören 237 Frauen (77%) der Behandlungsgruppe A, 80 Frauen (86,9%) der Behandlungsgruppe B und 458 (70%) Frauen der Behandlungsgruppe C.

7.1.3.3 Frühere Aborte (Tabelle 8)

224 Frauen (21%) aus dieser Studie von 1065 Frauen hatten Fehlgeburten. Die Durchnittsabortenzahl beträgt 0,3.

47 Frauen (4,4%) hatten 2 bis 3 mal Aborte; 169 (15,8%) hatten 1 Abort; 3 Frauen hatten 4 oder mehr Fehlgeburten. In fünf Fällen gab es keine

Angaben über evtl. Fehlgeburten.

7.1.3.4 Frühere Einnahme Hormonaler Kontrazeptiva (Tabelle 9)

Mehr als die Hälfte der Frauen, d.h. 724 Frauen (67,9%) nahmen bereits hormonaler Kontrazeptiva vor Behandlungsbeginn dieser Studie ein.

125 Frauen (11,7%) nahmen hormonaler Kontrazeptiva zwischen 1-6 Zyklen; 198 Frauen (18,6%) zwischen 7-12 Zyklen und 391 Frauen (36,7%) länger als 12 Zyklen. Weitere 10 Frauen (0,9%) nahmen oraler Ovulationshemmer während einer Zeit, die nicht angegeben ist, ein.

331 Frauen (31%) nahmen keine hormonale Kontrazeptiva vor Behandlungsbeginn dieser Studie. Bei 10 Frauen (0,9%) fehlten Angaben über eine evtl. frühere Behandlung mit dieser Medikation.

7.1.3.5 Zyklenverteilung bei dem gesamten Frauenkollektiv (Tabelle 10)

Es wurden insgesamt 1065 Frauen während 9794 Zyklen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer jeder Frau beträgt 9,18 Zyklen.

Die vorgesehene Behandlungsdauer der Kombinationspräparate A und B war 6 Monate. Die vorgesehene Behandlungsdauer des Sequentialpräparates C war wesentlich länger.

Die tatsächliche Behandlungsdauer des Präparates A betrug 34 Zyklen, die Anzahl der Versuchspersonen dieser Gruppe nach dem 11. Behandlungszyklus nahm rasch ab. 307 Frauen bekamen während 2679 Zyklen das Kombinations-

präparat.

Die Behandlung mit dem Kombinationspräparat B dauerte bis zum 12. Behandlungszyklus, wobei die grosse Anzahl der Frauen nur bis zum 9. Zyklus behandelt wurde. 92 nahmen während 576 Zyklen das Kombinationspräparat B.

Die Behandlung mit dem Sequenzpräparat C dauerte bis zum 20. Zyklus, die meisten Frauen jedoch nur bis zum 14. Zyklus behandelt wurden. Das Sequentialpräparat C wurde von 666 Frauen, die Mehrheit der Frauen dieser Studie während 6 539 Behandlungszyklen eingenommen.

14 Frauen gaben die Behandlung aus verschiedenen Gründen auf bevor sie den 1. Behandlungszyklus hinter sich hatten. Diese Frauen verteilen sich wie folgt: 11 Frauen bei der Behandlungsgruppe A, 2 Frauen bei der Behandlungsgruppe B und eine Frau bei der Behandlungsgruppe C. Diese Frauen werden berücksichtigt, obwohl für sie keine Zyklen angerechnet sind. Eine andere Frau wird hier nicht berücksichtigt, weil sie die Medikation nicht einnahm.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ca. 37 % der Frauen unseres Kollektives während 33 % der Behandlungszyklen ein Kombinationspräparat (Medikation A und B) und ca. 62 % der Frauen während 66 % der Zyklen ein Sequentialpräparat (Medikation C) eingenommen haben.

7.2.2. Ergebnisse

7.2.1. Zyklen mit Mammabeschwerden vor und nach der Applikation hormonaler Kontrazeptiva

Um ein klares Bild über das Auftreten von Mammabeschwerden während der Appli-

kation von hormonalen Kontrazeptiva zu gewinnen, muss der Zustand vor Behandlungsbeginn erfasst werden.

Die Werte der Tabelle 13 beziehen sich auf die Ergebnisse bei der Behandlung von 1065 Frauen während 9794 Zyklen. Die Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn und die relative Häufigkeit der Zyklen mit Mammabeschwerden unter der Behandlung an. Es ist zu bemerken, dass im Zyklus null bzw. im unbehandelten Zyklus der Prozentsatz sowohl Frauen als Zyklen bedeuten kann, d.h. der Prozentsatz von Frauen mit Mammabeschwerden ist auch der Prozentsatz von Zyklen mit Mammabeschwerden. Während der Behandlung dagegen stimmen beiden Zahlen nicht mehr überein, weil ein und dieselbe Frau in mehreren Zyklen behandelt wurde.

Tabelle 2

Zyklen mit Mammabeschwerden vor und nach der Applikation hormonaler Kontrazeptiva. Angaben im Prozent von insgesamt 1065 Frauen bzw. 9794 Zyklen.

	Vor der Applikation	Unter der Applikation
Kombinationspräparat A	2,9 %	12,5 % (+ 9,6 %)
Kombinationspräparat B	4,3 %	3,6 % (- 0,7 %)
Sequenzpräparat C	1,6 %	2,0 % (+ 0,4 %)

Gruppe des Kombinationspräparates A

Die Häufigkeit von Mammabeschwerden im Vorbehandlungszyklus betrug 2,9%, nahm unter der Behandlung aber auf 12,5% zu. Die relative Zunahme betrug 9,6%. Unter der Applikation dieses Kombinationspräparates klagten 29,3% der Frauen irgendwann während der Behandlung über Mammabeschwerden.

Gruppe des Kombinationspräparates B

Die Häufigkeit der Mammabeschwerden im Vorbehandlungszyklus betrug 4,3%. Die relative Häufigkeit von Zyklen mit Mammabeschwerden während der Behandlung betrug 3,6%, d.h. eine relative Abnahme von 0,7% im Vergleich mit der Frequenz von Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn. 6,5% der Frauen die das Kombinationspräparat B erhielten, klagten irgendwann während der Verabreichung der Medikation über Mammabeschwerden.

Gruppe des Sequenzpräparates C

Im Vorbehandlungszyklus klagten 1,6% der Frauen über Mammabeschwerden, man könnte auch sagen 1,6% der Zyklen waren mit Mammabeschwerden belastet. Unter der Behandlung betrug die relative Häufigkeit von Zyklen mit Mammabeschwerden 2,0 %, d.h. die Häufigkeit von Zyklen mit Mammabescherden nimmt in 0,4 % während der Behandlung zu. 6,7% der Frauen klagten über Mammabeschwerden irgendwann während der Applikation dieses Sequenzpräparates.

7.2.2 Befunde bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn über Mammabeschwerden klagten (Tabellen 15 und 16, Abb. 4)

24 Frauen klagten über Mammabeschwerden unmittelbar vor Behandlungsbeginn, d.h. im Zyklus 0. Es fand sich ein erheblicher Rückgang an Mammabeschwerden bei diesen Frauen während der Applikation der hormonalen Kontrazeptiva A, B und C. Nur 14 (58,4%) diesen Frauen klagten über Mammabeschwerden unter der Therapie.

Die 24 Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn wurden während 160 Zyklen behandelt, davon waren lediglich 44 Zyklen (21,5%) mit Mammabeschwer-

den belastet. Theoretisch war zu erwarten, dass alle Frauen oder wenigstens die Mehrheit ihrer Zyklen weiter mit Mammabeschwerden belastet sein würden.

7.2.2.1 Behandlungsgruppe A

Die Anzahl der Frauen (9) bei der Behandlungsgruppe A die bereits vor der Behandlung über Mammabeschwerden klagten, änderte sich nicht unter der Behandlung. Der Prozentsatz der Zyklen mit Mammabeschwerden betrug jedoch nur 29,3% der Behandlungszyklen. 22 von 75 Behandlungszyklen waren weiterhin mit Mammabeschwerden belastet.

7.2.2.2 Behandlugsgruppe B

4 Frauen der Behandlungsgruppe B klagten über Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn. Unter der Medikation waren noch 3 dieser Frauen mit Mammabeschwerden. Diese vier Frauen wurden während 31 Zyklen behandelt. Die Zyklen mit Mammabeschwerden während der Behandlung waren 13 (41,9%).

7.2.2.3 Behandlungsgruppe C

11 Frauen der Behandlungsgruppe C (Sequenzpräparat) klagten über Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn. Zwei dieser elf Frauen behielten ihre Mammabeschwerden bei während der Behandlung. Diese elf Frauen wurden während 98 Zyklen behandelt, davon waren 9,2% der Zyklen weiterhin mit denselben Beschwerden belastet.

Die Häufigkeit der Mammabeschwerden nahm beim Fortschreiten der Behandlung in allen Gruppen: Kombinationspräparate A, B und Sequenzpräparat C erheblich

ab.

7.2.2.4. Statistische Auswertung

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass der beschwerdenvermindernde Effekt von Kombinationspräparat B jenem von Kombinationspräparat A entspricht. Es besteht hierbei kein signifikanter Unterschied $P>0,05$. Demgegenüber bringt das Sequenzpräparat C eine Wirkungssteigerung auf subjektive Mammabeschwerden. Der Unterschied zwischen beiden Wirkungen ist statistisch signifikant. ($P<0,01$ für den Unterschied zwischen A und C; $P<0,001$ für den Unterschied zwischen den Behandlungen B und C).

7.2.2.5 Mastodynie (Tabelle 21)

21 der 24 Frauen mit Mammabeschwerden vor Beginn der Behandlung klagten über Mastodynie. Nur 11 von diesen Frauen behielten ihre Mastodynie während der Einnahme von Kontrazeptiva bei. Die Intensität der Mastodynie war sowohl vor Behandlungsbeginn als auch während der Behandlung mild.

9 Frauen mit Mastodynie erhielten das Präparat A. 7 von diesen Frauen behielten das Symptom in 19 von insgesamt 75 Behandlungszyklen bei. Die andern zwei Frauen bemerkten eine Galaktorrhoe bzw. eine Zunahme des Mammavolumens

4 Frauen mit Mastodynie nahmen das Kontrazeptivum B ein, wodurch eine Frau asymptomatisch wurde. Von 31 Behandlungszyklen waren 13 weiterhin mit Mastodynie belastet. Eine von neun Frauen mit Mastodynie im Zyklus "Null" behielt diese im Verlauf der Einnahme des Sequenzpräparates C bei. Ein einziger von 53 Behandlungszyklen war mit Mastodynie belastet.

7.2.2.6 Erschlaffung der Mamma

Eine der 24 Frauen, welche Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn hatte, spürte eine Erschlaffung der Mamma im Zyklus "Null". Die Erschlaffung der Mamma verschwand während des ersten Behandlungszyklus mit dem Sequenzpräparat C.

7.2.2.7 Zunahme des Mammavolumens

Eine der 24 Frauen mit Mammabeschwerden im Zyklus "Null" bemerkte eine geringe Zunahme des Mammavolumens im 1. Behandlungszyklus mit dem Kombinationspräparat A. Die anderen Zyklen waren beschwerdenfrei.

7.2.2.8 Mastopathia cistica

Zwei der 24 Frauen mit Mammabeschwerden hatten eine Mastopathia cystica vor Behandlungsbeginn. Diese Krankheit wurde klinisch eindeutig diagnostiziert. Beide Frauen erhielten das Sequenzpräparat C. Eine Patientin war nach Beginn der Behandlung asymptomatisch. Bei der anderen Patientin bestand vor Behandlungsbeginn nicht nur eine Mastopathia cystica sondern auch ein mandelgrosses, verschiebbares Knötchen in der rechten Mamma, welches in der Zeit vom 9. - 14. Behandlungszyklus nicht mehr palpabel war.

7.2.2.9 Galaktorrhoe

Eine der 24 Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn hatte die Behandlung mit dem Kombinationspräparat A zwar gut vertragen, es kam jedoch bei dieser Patientin zur Galaktorrhoe, aus diesem Grunde wurde die Behandlung abgesetzt. Die Motivation für die Kontrazeption bei dieser Frau war

gross. Nach einer 2 monatigen Pause wurde ein anderer Ovulationshemmer verabreicht. Die Galaktorrhoe bestand fast drei Jahre lang, dann wurde diese Frau auf mechanische Verhütungsmethoden umgestellt. Eine Mammographie die ein Jahr nach Beendigung der Behandlung mit dem Kombinationspräparat A und während der Applikation anderer Ovulationshemmer gemacht wurde, zeigte eine leichte Mastopathia cystica rechts.

7.2.3 Befunde bei Frauen die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren (Tabellen 17 und 18, Abb. 5)

1041 Frauen die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren, wurden während 9590 Zyklen mit den Kombinationspräparaten A und B und dem Sequentialpräparat C behandelt. Unter dieser Behandlung traten Mammabeschwerden bei 127 (12,2%) dieser Frauen in 466 (4,6%) der Behandlungszyklen auf.

7.2.3.1 Behandlungsgruppe A

298 Frauen bekamen während 2604 Zyklen das Kombinationspräparat A. Mammabeschwerden traten bei 81 (27,1%) dieser Frauen in 313 (12,02%) Behandlungszyklen auf. Von den 81 Frauen hatten 79 (26,5%) Mastodynie und 2 (0,6%) Erschlaffung der Mamma. Die Frequenz der Mammabeschwerden nahm mit dem Fortschreiten der Behandlung ab: Im 1. Behandlungszyklus in 22,1% der Fälle, im 2. Behandlungszyklus in 17,7%, im 3. Behandlungszyklus in 12,8%, im 10. Behandlungszyklus in 6,7% und im 15.Behandlungszyklus nur in 6,6% der Fälle.

Die Intensität der Mammabeschwerden war mild in 262 (83,7%) Zyklen, mässig in 33 (10,5%) Zyklen und stark in 18 (5,7%) Zyklen.

Das Kombinationspräparat A wurde bei 4 Frauen (1,3%) dieser Gruppe vorzeitig auf Grund von Mammabeschwerden abgesetzt.

7.2.3.2 Behandlungsgruppe B

88 Frauen erhielten während 545 Zyklen das Kombinationspräparat B. Mammabeschwerden traten bei 3 (3,4%) dieser Frauen in 8 (1,4%) Behandlungszyklen auf. Die Beschwerden waren Mastodynien von milder Intensität.

Bei keiner Frau die das Kombinationspräparat B erhielt, musste die Behandlung auf Grund von Mammasymptome abgesetzt werden.

7.2.3.3 Behandlungsgruppe C

655 Frauen erhielten während 6441 Zyklen das Sequenzpräparat C. Mammabeschwerden sind von 43 (6,5%) dieser Frauen in 125 (1,9 %) Behandlungszyklen angegeben worden. Die Mammabeschwerden dieser Frauen waren: Je 1 Fall von Erschlaffung der Mamma, Galactorrhoe und "Silent menstruation", Abnahme des Mammavolumens, Absonderung einer kleinen Blutung aus der Mamma; 3 Frauen klagten über das Auftreten eines Knotens in der Mamma und in 2 Fällen beobachtete man ein Zusammentreffen von bösartigen Mammatumoren.

Die Intensität der Mammabeschwerden war mild in 115 (92%) Zyklen und mässig in 10 (8%) Zyklen.

9 Frauen (1,3%) der Frauen dieser Behandlungsgruppe mussten die Behandlung auf Grund von Mammasymptomen unterbrechen.

7.2.3.4 Statistische Auswertung

Der Unterschied in der Wirkung des Kombinationspräparates B und des Sequenzpräparats C ist statistisch nicht signifikant (Zahl der Frauen mit Mammabeschwerden während der Behandlung: $P > 0,2$; Zahl der Behandlungszyklen mit Mammabeschwerden $P > 0,5$).

Der Unterschied in der Wirkung des Kombinationspräparates A und den anderen Präparaten, Kombinationspräparat und Sequenzpräparat C ist statistisch signifikant sowohl in Beziehung auf die Zahl der Frauen mit Mammabeschwerden als auch auf die Zyklenzahl mit Mammabeschwerden $P < 0,001$.

7.2.3.5 Mammakarzinom von Frauen die hormonale Kontrazeptiva einnahmen, als deren Karzinom entdeckt wurde.

In zwei Fällen wurde ein Mammakarzinom während der Behandlung mit dem Sequenzpräparat C entdeckt.

Frau O.S.,46 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Sie hatte vorher 36 zyklenlang verschiedene hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Die Patientin hatte ein Mammakarzinom in der Familienamnese (Ihre Mutter). Im 7. Behandlungszyklus wurde ein haselnussgrosser, unscharf begrenzter derber Knoten in der rechten Mamma entdeckt. Es wurde eine Probeexzision durchgeführt. Der anatomische Befund ergab Carcinoma solidum simplex partim adenomatosum der Mamma. Der Probeexzision folgte eine Ablatio Mammae rechts. Schnittpräparate zeigten nirgends Tumorwachstum. Der Drüsenkörper war mässig stark fett durchwachsen. Die Läppchen waren mittelgross mit engen Endbläschen. Mittlere und

grössere Ausfuhrgänge waren cystisch ausgeweitet mit hochzylindrischer bis kubischer Epithelauskleidung und enthielten zum Teil eingedicktes Sekret. Die Biopsie aus der linken Mamma zeigte gleichartige Veränderungen. In zwei von acht untersuchten axillären Lymphknoten fand sich eine Tumorinfiltration Die Diagnose lautete somit: Status nach Probeexzision wegen unreifen Adenocarcinoma der Mamma mit zwei axillären Lymphknotenmetastasen. Mastopathia cystica.

Frau W. B., 34 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Sie hatte vorher während 4 Monaten ein anderes orales Kontrazeptivum eingenommen. Die Patientin hatte ein Mammakarzinom in der Familienanamnese (Nichte mit 28 Jahren). Das Gewicht der Patientin nahm allmählich ab und sie klagte gleichzeitig über Magenbeschwerden. Im 5. Behandlungszyklus wurde eine haselnussgrosse, strangige Verdickung in der linken Mamma festgestellt. Die Behandlung wurde im 7. Zyklus unterbrochen. Die histologische Untersuchung einer Probeexzision aus der Mamma ergab Carcinoma solidum medullare der Mamma sowie Mastopathia cystica. Der anatomische Befund der darauffolgenden Ablatio Mammae sinistra ergab Mastopathia cystica, kleines Fibroadenoma pericanaliculare, Sinuskatarrh der axillären Lymphknoten.

7.2.3.6. Gutartige Veränderungen im Mammagewebe die durch Palpation festgestellt wurden

Bei 5 (0,48%) der 1041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn, liessen sich Aenderungen im Mammagewebe, welche angeblich keine bösartigkeit besassen, feststellen.

Frau J.S., 29 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Sie hatte vorher während 50 Zyklen andere orale Kontrazeptiva eingenommen. Die Patientin hatte ein Mammakarzinom in der Familienanamnese (Mutter mit 38 Jahren an Mammakarzinom gestorben). Im 7. Behandlungszyklus wurde bei dieser Patientin ein kirschgrosser Knoten in der linken Mamma entdeckt. Man hatte das Gefühl es handle sich um einen etwas druckempfindlichen Drüsenkörper. Die Mammographie ergab keine Karzinom-verdächtigen Strukturen, dagegen bestand eine ausgeprägte Dysplasia fibro-adenomatosa. Die Ovulationshemmer wurden abgesetzt, darnach bildete sich der Befund zurück.

Frau I.D., 27 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Sie wurde vorher 65 Zyklen lang mit verschiedenen oralen Kontrazeptiva behandelt. Die Patientin klagte im 11. Behandlungszyklus über Absonderung von Blut aus der rechten Mamille. Die Medikation wurde sofort eingestellt. Es wurde eine Probeexzision am rechten Mamillenrand durchgeführt. Die anatomische Diagnose war periduktale Mastitis.

Frau H.K., 19 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Sie hatte vorher 5 Monate lang ein anderes hormonales Kontrazeptiva eingenommen. Bei dieser Patientin wurde im 5. Behandlungszyklus in der rechten Mamma ein erbsengrosser, beweglicher nicht suspekter Knoten submamillar festgestellt. Eine Mammographie ergab starke Fibrosa. Eine andere Mammographie 6 Monate später ergab ein ausgeprägtes Oedem beider Mammae. Ein Karzinom ist unwahrscheinlich, ist jedoch auf Grund des erwähnten Oedems nicht sicher auszuschliessen. Eine häufige Kontrolle wurde empfohlen. Je nach Befund wird eine Probeexzision vorgenommen.

Frau M.S., 23 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Eine Vorgeschichte

von Einnahme oraler Kontrazeptiva war nicht vorhanden. Im 7. Behandlungszyklus klagte diese Patientin über ein schmerzhaftes Knötchen in der rechten Mamilla. Das Sequenzpräparat wurde weiterhin bis zum 13. Behandlungszyklus, bei beständiger Kontrolle der Mamma, fortgesetzt. Der Befund ging während der Fortsetzung der Behandlung zurück.

Der Befund der 25 jährigen Frau W.E. bei den Galaktorrhoe-Fällen beschrieben, zeigte sowohl eine Aenderung im Mammagewebe als auch eine Galaktorrhoe.

7.2.3.7 Mastodynie (Tabelle 22)

117 (ca. 11 %) der 1041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn, klagten während 426 (ca. 4,4 %) der 9590 Behandlungszyklen über Mastodynie.

80 (26,8 %) der 298 Frauen, welche die Behandlung A erhielten, klagten über dieses Symptom während 312 (12 %) der 2604 Behandlungszyklen. Die Intensität der Mastodynie war mild in 83 % der Zyklen mit diesem Symptom, mässig in 10 % und stark in 5,7 % dieser Zyklen. Die Häufigkeit der Symptome nahm beim Fortschreiten der Behandlung ab.

3 (3,4 %) der 88 Frauen der Behandlungsgruppe B, klagten während 8 (1,4 %) der 545 Behandlungszyklen über Mastodynie. Dieses Mammasymptom war bei allen 3 Frauen mild.

34 (ca. 5 %) der 655 Frauen der Behandlungsgruppe C, klagten über Mastodynie während 106 (1,6 %) der 6441 Behandlungszyklen. Die Mastodynie war mild in 90 % der Zyklen mit diesem Symptom und Mässig in ca. 9 % der Zyklen.

7.2.3.8. Erschlaffung der Mamma

Eine Erschlaffung der Mamma liess sich bei 3 (0,28 %) der 1 041 Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren, feststellen.

Frau V. A., 32 Jahre alt, erhielt während 8 Zyklen das Kombinationspräparat A. Die Patientin hatte keine Vorgeschichte von Einnahme oraler Kontrazeptiva. Der Tastbefund bei dieser Patientin ergab etwas schlaffe Drüsenkörper der Mamma im 1. Behandlungszyklus. Frau V. A. klagte in weiteren Zyklen über keinerlei Mammabeschwerden und die Behandlung konnte bis zum 8. Zyklus fortgesetzt werden.

Frau W., 20 Jahre alt, hatte keine Vorgeschichte von Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva. Frau W. erhielt das Sequenzpräparat C und klagte im 8. Behandlungszyklus über Erschlaffung der Mamma. Die Behandlung musste in diesem Fall auf Grund der Erschlaffung der Mamma und wegen Nausea abgebrochen werden.

Frau B. M., 34 Jahre alt, erhielt das Sequenzpräparat C. Die Patientin hatte vorher 18 zyklenlang ein anderes hormonales Kontrazeptivum eingenommen. Die Brüste erschlaften unter der Verabreichung des Sequenzpräparates. Gleichzeitig wurde eine Gewichtsabnahme von 1,5 Kg festgestellt. Die Medikation wurde im 8. Behandlungszyklus wegen Abnehmen des Volumens der Brüste abgesetzt. Frau B. M. wurde auf ein Kombinationspräparat umgestellt und sie fühlte sich besser.

7.2.3.9. Galaktorrhoe

Zwei (0,19 %) der 1 041 Frauen die vor Behandlungsbeginn keine Mammabeschwerden hatten, klagten über Galaktorrhoe.

Frau L. S., 30 Jahre alt, hatte vor der jetzigen Behandlung während 65 Zyklen verschiedene orale Kontrazeptiva eingenommen. Ausserdem bestand bei dieser Patientin eine Vorgeschichte von Nieren Tbc und Hepatitis. Die Patientin wurde während 8 Zyklen mit dem Sequenzpräparat C behandelt. Frau L. S. klagte über Mammabeschwerden in den 5., 6., 7. und 8. Behandlungszyklen. Im 8. Behandlungszyklus trat Galaktorrhoe auf. Das Sequenzpräparat wurde wegen Galaktorrhoe und "silent menstruation" abgesetzt.

Frau W. E., 25 Jahre alt, hatte vorher 12 Monate lang verschiedene hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Frau W. E. erhielt das Sequenzpräparat C. Der Tastbefund liess im 6. Behandlungszyklus in der rechten Mamma einen kirschgrossen, derben, scharf begrenzten, kaum dolenten, unregelmässigen Tumor feststellen. Eine Mammographie ergab: mögliche Cyste rechts. In der Axilla tastete man einen kleinen Lymphom. In 9. Behandlungszyklus trat eine Galaktorrhoe auf, die Behandlung wurde daraufhin abgebrochen.

7.2.3.10. Laktation

Nur eine der insgesamt 1 065 Frauen dieser Studie nahm ein orales Kontrazeptivum während der Laktationsperiode. Frau D. S. W., 23 Jahre alt, begann mit der Einnahme des Sequenzpräparates C zwei Monate nach der Entbindung als die Menstruation wieder eintrat. Zwei Monate nach Behandlungsbeginn

ging die Absonderung der Milch etwas zurück. Vier Monate nach Behandlungsbeginn nahm die Milch deutlich ab, daraufhin wurde die Patientin abgestillt.

7.2.3.11. Mastopathia cystica

Eine Frau mit einer bereits klinisch diagnostizierten Mastopathia cystica war in Zyklus "Null" jedoch asymptomatisch. Unter der Verabreichung des Sequenspräparates C blieb diese Frau weiterhin asymptomatisch.

7.2.4. Mammographien (Abbildungen 6 bis 18)

Roentenaufnahmen wurden bei 10 der 1 065 Frauen aus verschiedenen Gründen gemacht. Neun dieser Frauen erhielten das Sequenzpräparat C und Eine das Kombinationspräparat A. Die Patientinnen wurden zwischen 7 bis 19 Zyklen behandelt (Durchschnitt 10,6 Zyklen). Alle diese Frauen hatten vorher während 3 bis 50 Zyklen (Durchschnitt 19 Zyklen) verschiedene orale Kontrazeptiva eingenommen.

Der Grund für die Mammographie war Mastodynie in zwei Fällen. Das Röntgenbild war völlig normal.

In zwei anderen Fällen handelte es sich um ein Mammakarzinom dessen Diagnose durch die Histologie gesichert ist. Die Mammographie zeigte in einem Fall keine Karzinom-verdächtigen Strukturen stattdessen liess eine ausgeprägte Mastopathia fibrocystica und multiplen Cysten erkennen. Bei der anderer Frau liegt die Mammographie nicht vor.

Bei einer Patientin ist die Mammographie als Kontrolle einer bereits vorhan-

denen Mastopathia cystica durchgeführt worden. Die 30 jährige Frau W.I. tastete ein Knötchen in der rechten Brust bei Behandlungsbeginn. Die Röntgenaufnahme liess eine Mastopathia cystica und ein Fibroadenom in der rechten Brust erkennen.

Die Röntgenaufnahme von vier Frauen, welche 7 bis 13 Zyklen das Sequenzpräparat C einnahmen, zeigten die angeblich für eine Behandlung mit Oestrogen-Gestagen-Kombination bezeichnend wolkig-aufgelockerten Strukturen.

Frau W.E., 25 jährig. Die Mammographie zeigt oedematose Drüsenkörper, mögliche Cyste in der rechten Brust, sonst normale Mammae.

Frau H.K., 20 jährig. Die Röntgenaufnahme zeigte eine Fibrose. Acht Monate später liess eine neue Mammographie ein ausgeprägtes Oedem und wolkige Verschattungen erkennen. Aus diesem Grund ist eine Feindiagnostik nicht möglich.

Frau J.S., 29 jährig. Die Mammographie zeigte eine ausgeprägte Dysplasia-fibroadenomatosa cystica. Der in diesem Fall palpable Knoten ist mammographisch nicht sicher abgrenzbar.

Frau I.K., 32 jährig. Die Mammographie lässt eine ausgeprägte Dysplasia fibroadenomatosa cystica in beiden Mammae, links mehrere Cysten oder Fibroadenome sowie ein Oedem mit hyperplastischen Drüsenkörpern erkennen.

8. DISKUSSION

8.1. Mammakarzinom von Frauen die hormonale Kontrazeptiva einnahmen als deren Karzinom entdeckt wurde.

Bei zwei Frauen die das Sequenzpräparat C erhielten, wurde im 7. Behandlungszyklus ein Mammakarzinom entdeckt (das Sequenzpräparat hier C genannt enthielt 16 Tabletten mit 0,1 mg Aethinyloestradiol + 0,1 mg Megestrolazetat, 7 Tabletten mit 0,1 mg Aethinyloestradiol + 1 mg Megestrolazetat, 5 Tabletten ohne Wirksubstanz).

Eine Patientin war 34 Jahre und die andere 46 Jahre alt. Beide hatten vorher während 4 bzw. 36 Zyklen andere hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebslokalisation bei Frauen in mehreren westlichen Ländern (74, 80, 150, 182). Andererseits nehmen Millionen von Frauen hormonale Kontrazeptiva. 1971 waren es ca. 20 Millionen (77). Circa 50 Millionen Frauen nehmen heutzutage diese Medikation (21). Das Zusammentreffen von Mammakarzinom und Einnahme hormonaler Kontrazeptiva war zu erwarten auf Grund der Häufigkeit der Erkrankung und hormonaler Behandlung ohne dass ein Zusammenhang zwischen beiden bestehen müsste. 1950 wurden in Ostdeutschland folgende Zahlen für die Neuerkrankung an Brustdrüsenkrebs: auf je 100 000 der weiblichen Bevölkerung registrierte man 0,15 Fälle in Alter von 20 Jahren; 0,44 im Alter von 25 Jahren; 2,5 im Alter von 30 Jahren; 9,3 im Alter von 35 Jahren; 23,8 im Alter von 40 Jahren, 38 im Alter von 45 Jahren (175).

Bei der Durchsicht der Literatur finden sich Mitteilungen über Risikogruppen von Frauen die für das Mammakarzinom prädisponiert sind. Nulliparae,

Frauen mit einem Mammakarzinom in der Familienanamnese, Frauen mit einer Mastopathia oder benignen Mammatumoren, sind für den Brustdrüsenkrebs prädisponiert (11, 43, 180). Die zwei Frauen bei denen ein Mammakarzinom entdeckt wurde, hatten ein Mammakarzinom in der Familienanamnese. Obwohl keine schlüssigen Statistiken vorliegen, halten es Lewison (107) und Moore (121) für ratsam, Frauen mit einem erhöhten Risiko für das Mammakarzinom von einer Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva auszuschliessen. Aufgrund der Erfahrung mit unseren Fällen halten wir die Meinung von Lewis und Moore für angebracht.

Gould und Mitarbeiter (68) fanden ein Mammakarzinom bei drei Frauen die ein hormonales Kontrazeptivum eingenommen hatten. Der anatomische Befund ergab Karzinom der Acini und Milchgänge und ausserdem sekretorische Aktivität. Fechner (55) berichtet über Mammakarzinome von fünf Frauen die hormonale Kontrazeptiva einnahmen als deren Karzinom entdeckt wurde. Die histologische Untersuchung aller 5 Fälle ergab infiltrierendes Milchgangkarzinom. Typische Veränderungen waren nicht vorhanden. Das histologische Bild dieser Fälle war dem anatomischen Befund von Kontrollpersonen ähnlich. Die histologische Untersuchung der zwei Karzinome unserer Studie ergab in einem Fall Carcinoma solidum simplex partim adenomatosum und bei dem anderen Fall Carcinoma sollidum medullare mit Mastopathia cystica. Es fanden sich bei unseren Fällen keine typische histologische Veränderungen die auf eine iatrogene Ursache zurückgeführt werden könnte. Nach eingehender Ueberprüfung der Literatur über die Histologie der Karzinome von Frauen die hormonale Kontrazeptiva eingenommen haben, zieht Taylor (164) die Schlussfolgerung, dass typische histologische Veränderung des Mammakarzinoms bei diesen Patientinnen nicht vorkommt. Alarmierende Berichte die dagegen sprechen, weisen eine geringe Patientenzahl bei fehlen von Kontrollpersonen auf.

Seitdem in Langzeitversuchen unter Verabreichung sehr hoher Dosen hormonaler Kontrazeptiva bei Beagle-Hunden gutartige Fibroadenome festgestellt wurden, ist die Frage über einen möglichen Zusammenhang zwischen hormonaler Kontrazeption und Mammatumoren wieder aktuell. Inzwischen hat sich herausgestellt, dass Beagle-Hunde mit zunehmendem Alter gehäuft an spontanen Mammatumoren leiden. Dadurch wird die Bedeutung der Ergebnisse mit dieser Tierspezies in Frage gestellt.

Vessey und Mitarbeiter (171) verglichen ein Kollektiv von 345 Frauen mit Mammatumoren mit 347 Kontrollpersonen. Es wurde keine Zunahme der Erkrankung an Brustdrüsenkrebs bei Frauen die hormonale Kontrazeptiva eingenommen hatten festgestellt. Erb und Kallenberg (51) berichteten über die anatomischen Befunde bei 12 Frauen die ein Kombinationspräparat eingenommen hatten. Die histologischen Befunde deckten sich völlig mit denen von 47 Kontrollpersonen. Nach Rice-Wray (136) tritt das Mammakarzinom nicht häufiger bei Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva ein. Die Autorin gab jedoch keine Zahlen an.

Englische und Nordamerikanische Statistiken zeigen trotz der Verbreitung hormonaler Kontrazeptiva keine Zunahme der Mortalität und Morbidität an Brustdrüsenkrebs (57, 171). Wir stimmen mit der Stellungnahme der American Medical Association (5) überein, dass aufgrund der z.Z. vorliegenden, ungenügenden Statistiken sich ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und der Entstehung von Mammakarzinomem weder beweisen noch widerlegen lässt. Regelmässige Kontrollen der Brust von Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva, sowie Berücksichtigung von Risikogruppen können uns helfen eine sinnvolle Prophylaxe zu treiben. Eingehende prospektive

Untersuchungen sind in Ländern wie die Bundesrebuplik, USA, England und anderen eingeleitet. Diese Studien umfassen Tausende von Frauen die hormonale Kontrazeptiva einnehmen sowie entsprechende Zahlen von Kontrollpersonen. Da die Latenzzeit des Mammakarzinoms 10 bis 20 Jahre betragen kann, müssen sich die o.a. Studien über lange Zeiträume erstrecken.

Die Royal College of General Practitioners begann 1968 eine noch nicht abgeschlossene prospektive Studie über hormonale Kontrazeptiva. Ein Zwischenbericht dieser Studie, welche 46 000 Frauen umfasst,erschien vor kurzem. Man fand keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und dem Auftreten von Mammakarzinom (104).

8.2. Gutartige Veränderungen im Mammagewebe, die durch Palpation festgestellt wurden.

Morin und Goldenberg (120) gehören zu den ersten Autoren die gutartige Mammagewebsveränderungen bei Frauen mit hormonaler antikonzeptioneller Medikation beschrieben haben. Diese Autoren beschrieben knotenförmige Verdickung in der Mamma bei Frauen mit hormonaler antikonzeptioneller Medikation, die Mammaveränderung bildet sich nach Absetzen der Medikation zurück. Eine gutartige Veränderung des Mammagewebes wurde bei fünf (0,4 %) der 1041 Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren,entdeckt. Das Alter dieser Frauen war zwischen 19 und 29 Jahren. Vier von diesen fünf Frauen hatten vorher verschiedene orale Kontrazeptiva 5-65 zyklenlang eingenommen. Eine Patientin hatte Mammakarzinom in der Familienanamnese. Alle fünf Frauen erhielten das Sequenzpräparat C zwischen 7-13 Zyklen. Der Tastbefund ergab bei den fünf Frauen unserer Reihe jeweils: vergrösserte Drüsen-

körper; erbsengrossen submamillären Knoten; stecknadelkopfgrosse indolente Erhebung am Rande des Warzenhofes; schmerzhaftes Knötchen in der rechten Mamilla; Verhärtung mit Absonderung von Blut aus der Mamille. Obwohl eine Blutung aus der Brustwarze kein Beweis für ein Karzinom ist, muss auch hier an einen der Blutung zugrundeliegenden malignen Prozess gedacht werden (102). Bei der Frau unserer Reihe mit Absonderung von Blut aus der Mamma wurde eine Probeexzision durchgeführt, wobei der anatomische Befund eine periduktale Mastitis ergab. Bei den anderen vier Fällen wurde keine Probeexzision durchgeführt.

Goldenberg und Mitarbeiter (66) beschrieben Fibroadenome mit nennenswerten Epithelproliferationen bei 4 Frauen die hormonale Kontrazeptiva einnahmen. Brown (28) berichtet über ein atypisches Fibroadenom mit ungewöhnlichen Epithelproliferationen bei einer Frau mit hormonaler antikonzeptioneller Medikation. Gray (69) berichtet über Mammafibroadenome bei zwei jungen Frauen die 2 bzw. 4 Jahre hormonale Kontrazeptiva einnahmen. Das Fibroadenom einer dieser Patientinnen zeigte gesteigerte Epithelproliferationen. Die o.a. Mitteilungen von Brown (28) und Gray (69) entbehren Untersuchungen an Fibroadenomen von Kontrollpersonen. Eine Untersuchung mit dem Ultramikroskop liess keinen Unterschied zwischen den Mammageweben bei Frauen mit hormonaler antikonzeptioneller Medikation und den von Kontrollpersonen feststellen (132, 164).

Der anatomische Befund der Mammafibroadenome bei 54 Frauen mit oraler antikonzeptioneller Medikation deckte sich mit dem von 54 Kontrollpersonen. Lediglich die Epithelproliferation schienen bei 3 dieser Frauen ausgeprägt zu sein die Morphologie dieser Hyperplasie jedoch den Epithelproliferationen der Fibroadenomen von Frauen ohne hormonale Medikation entsprach (54).

Der anatomische Befund der Fibrocysten der Mamma bei 25 Frauen mit antikonzeptioneller Medikation deckte sich völlig mit den Befunden von 25 Kontrollpersonen ohne solche Medikation (56). Der anatomische Befund von 22 Frauen die orale Kontrazeptiva einnahmen und bei denen eine Probeexzision wegen suspekten Mammabefund durchgeführt wurde, deckte sich mit dem Befund von Kontrollpersonen ohne solche Medikation (131).

8.3 Mastodynie

8.3.1. Frauen mit Mastodynie vor Behandlungsbeginn.

Bei der Behandlung mit dem Kombinationspräparaten A und B behielten 10 von 13 Frauen in 22 von 106 Behandlungszyklen Ihre Mastodynie bei. Eine Besserung des Symptoms ist jedoch erkennbar, wenn wir die Anzahl von beschwerdefreien Zyklen berücksichtigen. Bei der Behandlung mit dem Sequenzpräparat C behielt nur Eine von neun Frauen mit Mastodynie während Eine von 53 Behandlungszyklen dieses Symptom. Die Wirksamkeit des Sequenzpräparates C bei der Behandlung der Mastodynie kann möglicherweise durch seine höhere Oestrogenaktivität pro Zyklus 3,91 gegenüber 2,2 bzw. 0,88 der Kombinationspräparate A und B, sowie durch die Stufenweise Verabreichung ihrer Steroiden erklärt werden.

Die Behandlung des prämenstruelles Syndrom, einschliesslich Mastodynie mit Oestrogen, hat sich nicht durchgesetzt. Solche Behandlung wurde seinerzeit von Albeaux-Fernet (2), Rockenschaub (134) sowie Sähloff(146) empfohlen. Es wird angenommen, dass die Entstehung der Mastodynie mit der ovariellen Oestrogenbildung in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden konnte (159).

Die Oestrogentherapie zur Behandlung des prämenstruelles Syndroms und Mastodynie somit als Paradox erscheint (79). Die guten therapeutischen Ergebnisse der Behandlung der Mastodynie mit Androgenen und synthetischen Gestagenen befürworten diese Ansicht. Obwohl die Anwendung von Androgenen für diese Indikation nicht mehr gerechtfertigt erscheint. In der Zwischenzeit wissen wir, dass Androgene und Gestagene im Organismus der Frau teilweise in Oestrogene umgewandelt werden (27). Bei der alleinigen Verabreichung von Oestrogene wird auch das Auftreten von Mastodynie beobachtet (z.B. Gray und Mitarbeiter gaben eine Mastodynie in 4,3 % ihrer 1 221 Patientinnen an). Für die Behandlung der Mastodynie werden nicht nur Oestrogen-Gestagen-Kombinationen und Gestagene, sondern seitens einzelner Autoren auch Analgetica, Vitamin B 1, proteolytosche Enzyme (89), Psychosedativa (86), Inzision des submammären Raumes empfohlen (116).

8.3.2. Frauen ohne Mastodynie vor Behandlungsbeginn

Eine Mastodynie wurde von 11,2 % der 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn in 4,4 % der 9 590 Behandlungszyklen angegeben. Bei der Behandlungsgruppe A klagten 26,8 % der 298 Frauen in 12 % von 2 604 Zyklen über Mastodynie. Bei der Behandlungsgruppe B litten 3,4 % der 88 Frauen in 1,4 % der 545 Behandlungszyklen an diesem Symptom. 5,1 % von 655 Frauen, welche das Sequenzpräparat C erhielten, klagten in 1,6 % der 6 441 Behandlungszyklen über Mastodynie.

Die Häufigkeit einer Mastodynie mit dem Kombinationspräparat A in dieser Studie liegt höher als die Angaben der Literatur über Einphasepräparate (138, 174). Mit gleicher antikonzeptioneller Medikation wie A registrierten

Heilbrunn,Arnt und Lohmeyer weniger Zyklen mit Mastodynie als wir in der vorliegenden Arbeit. Heilbrunn (81) berichtet über 3 176 Frauen, die während 27 000 Zyklen dieses Präparat erhielten. Eine Mastodynie trat bei 8,1 % der Frauen in 4,8 % Behandlungszyklen auf. Arnt und Mitarbeiter fanden eine Mastodynie in 1,5 % der 1 802 Behandlungszyklen ihres Kollektives von 204 Frauen (3). Sowohl in unserer Studie als auch in den Angaben der Literatur über das Präparat A lässt sich eine Verminderung der Mastodyniefrequenz mit zunehmender Behandlungsdauer feststellen. So gibt Lohmeyer während der Verabreichung dieses Präparates in 14,1 % den ersten drei Zyklen und in 0,3 % den folgenden Zyklen das Auftreten einer Mastodynie an (113).

88 Frauen ohne Mammabeschwerden im Zyklus Null erhielten das Kombinationspräparat B während 545 Zyklen. Eine Mastodynie registrierten wir bei 3,4 % Frauen in 1,4 % Behandlungszyklen. Die gute Verträglichkeit dieses Präparates ist möglicherweise auf den kleinen Oestrogengehalt (nur 0,04 mg Aethinyloestradiol pro Tagesdosis) zurückzuführen. 24 % von 180 Frauen klagten über Mastodynie während der Verabreichung der Kombination 5 mg Norethisteronazetat + 0,075 mg Aethinyloestradiol (118). Unter der Behandlung mit 4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Aethinyloestradiol gaben 2 % von 2 433 Frauen eine Mastodynie an (98). 7 653 Frauen erhielten die Einphasepräparat 0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Aethinyloestradiol in 84 863 Behandlungszyklen. Eine Mastodynie trat lediglich in 0,06 % der Zyklen auf (127). Angaben vom Hersteller.

655 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn nahmen das Zweiphasepräparat C während 6 441 Zyklen ein. 5,1 % der Frauen dieser Behandlungsgruppe gaben eine Mastodynie in 1,6 % der Zyklen an.

1,4 % der Zyklen waren bei der Behandlung B gegenüber 1,6 % der Zyklen bei der Behandlung C mit Mastodynie belastet. Es wird allgemein erwartet, dass ein Sequenzpräparat gut vertragen wird. Zum Beispiel bei der Verabreichung des Zweiphasenpräparates: 0,1 mg Aethinyloestradiol im 1. Zyklusphase und 0,1 mg Aethinyloestradiol + 1 mg Megestrolazetat im 2. Zyklusphase kommen Mastodynien im 1. Zyklus in 11 %, im 2. Zyklus in 3 %, im 3. Zyklus in 5 % im 4.Zyklus in 3 % und im 5. Zyklus in 3 % der Fälle vor (160). Tenhaeff fand, dass die bessere Verträglichkeit der Sequentialpräparate durch einen etwas niedrigen Kontrazeptionsschutz erworben wird (165). Das scheint auch der Fall in unserer Studie zu sein. Der Pearl Index des Zweiphasenpräparates C betrug ohne Patientenfehler 1,2, während die Einphasenpräparate A und B jeweils ein Pearl Index 0 aufweisen.

Wenn wir die Häufigkeit der Frauen mit Mastodynie während des normalen menstruellen Zyklus 5 % (160) - 14,3 (147) berücksichtigen, wird nun klar, dass die Mastodynienfrequenz der Kontrazeptiva B und C niedrig ist.

8.4. Erschlaffung der Mamma

Von 24 Fällen mit Mammabeschwerden im Zyklus Null ist in einem Fall eine Erschlaffung der Mamma festgestellt worden. Das Symptom verschwand durch die Verabreichung des Sequenzpräparates C. Eine Erschlaffung der Mamma beobachteten wir bei 3 (0,28 %) der 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn. Das Symptom verschwand in einem Fall durch das Umstellen vom Sequenz- auf ein Kombinationspräparat. Bei einer anderen Frau verschwand das Symptom durch Fortsetzung der Behandlung mit dem Einphasenpräparat A.

8.5. Zunahme des Mammavolumens

In unserer Reihe wurde bei einer Frau mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn eine Zunahme des Mammavolumens beobachtet. Bei Anwendung der künstlichen Pseudogravidität kommt es in manchen Fällen zu einem Wachstum des Uterus und auch der Brüste. Am einfachsten beginnt man etwa an 22. Zyklustag mit täglich 1 Tablette eines Kombinationspräparates für die ersten 10 Tage. Anschliessend gibt man weitere 10 Tage lang täglich 2 Tabletten und während der dritten Dekade täglich 3 Tabletten (15). Dieses Schema wirkt bei Frauen mit Unterfunktion der Ovarien, bei denen ein Entwicklungsrückstand der Mamma vorhanden ist. Wenn die Ovarialfunktion normal geblieben ist, hat die Gestagen-Oestrogen Pseudogravidität wenig Aussicht auf Erfolg (169).

Lohmeyer testete die Kombination von 1 mg Lynestrenol + 0,1 mg Mestranol an 132 Frauen. In einzelnen Fällen beobachtete dieser Autor eine Turgorvermehrung sowie vor allem bei hypoplastischen Mammae einen Grössenzuwachs, die seitens der Frauen als günstig kosmetische Nebenwirkung betrachtet wurde (113).

8.6. Laktation

In unserer Reihe nahm eine Frau das Sequenzpräparat C zwei Monate nach der Entbindung ein. Die Laktation ist am 4. Behandlungszyklus bzw. 6 Monate post partum zum Stillstand gekommen. Es ist nicht eindeutig festzustellen ob die Unterbrechnung der Laktation in diesem Fall durch das Zweiphasenpräparat bewirkt wurde. Aus diesem einzelnen Fall können wir keine Schlussfolgerungen ziehen.

Ein geringer Teil der Steroide hormonaler Kontrazeptiva wird mit der Frauenmilch sezerniert (33, 40, 106, 179). Es wird daher Zurückhaltung bei der Verschreibung hormonaler Kontrazeptiva während der Stillzeit geboten. Die Einwirkung hormonaler Kontrazeptiva auf die Laktation hängt zweifellos mit der Dosis bzw. Steroidaktivität des verabreichten Präparates zusammen.

Nelson ist der Meinung, dass die Oestrogenkomponente oraler Kontrazeptiva zum Stillstand der Laktation führen kann (125). Koetsawang und Mitarbeiter halten die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in der Laktationsperiode für nicht empfehlenswert (100). Andereseits befürworten Kates und Mitarbeiter eine solche Applikation. Die letzgenannten Autoren fanden keine Abnahme der Laktation bei 106 Frauen, welche ein orales Kontrazeptivum erhielten (96). Andere Autoren sind wiederum der Meinung, dass eine gezielte Abnahme der Laktation durch hormonale Kontrazeptiva hervorgerufen werden kann (20).

8.7. Galaktorrhoe

Von 24 Frauen mit Mammabeschwerden von Behandlungsbeginn klagte eine Frau (4,1 %) über Galaktorrhoe und bei der 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden in Zyklus Null waren es 2 (0,19 %). Die erst genannte Frau erhielt das Kombinationspräparat A, während die anderen zwei das Sequenzpräparat C einnahmen. Gregg (71), Schachner (148) und Rosen (141) sind die ersten Autoren, die in den Jahren 1966 und 1967 eine Galaktorrhoe bei der Applikation hormonaler Kontrazeptiva beschrieben haben. Für Friedmann hängt das Auftreten einer Galaktorrhoe von vorangegangenen Schwangerschaften ab. Bei Mehrgebärenden ohne Medikation liess sich eine Absonderung der Mamma bedeutend häufiger (11 %) feststellen (63). Bei den drei Frauen unserer Reihe, die

über Galaktorrhoe klagten, handelte es sich um zwei Mehrgebärende und eine Erstgebährende.

Prager und Hasert betonen, dass bei Frauen mit pathologischer Absonderung der Mamma die Galaktographie oft der Mammographie überlegen ist (130). Eine Galaktographie wurde in unseren Fällen nicht durchgeführt. Die Mammographie liess jedoch in einem Fall eine leichte Mastopathie und bei anderer Patientin eine mögliche Zyste der Mamma erkennen.

Shearman fand bei 11 von 69 Frauen mit "oversuppression syndrome" eine Galaktorrhoe (154). Der Plasma-Prolaktinspiegels von Frauen, die nach Einnahme oraler Kontrazeptiva über Galaktorrhoe klagen, kann sowohl normal als auch erhöht sein (61).

Für die Behandlung der Galaktorrhoe werden Clomiphen, Gonadotropinen (12, 154) sowie in der letzten Zeit Brom-Ergocryptine (13, 14) empfohlen.

8.8. Mastopathia cystica

Zwei Frauen mit Mammabeschwerden im Zyklus Null und eine Frau ohne dieses Symptom im Zyklus Null, hatten eine klinisch diagnostizierte Mastopathia cystica. Diese drei Frauen erhielten das Zweiphasenpräparat C. Die Antikonzeptionelle Medikation wurde gut vertragen. Lediglich ein Knötchen in der Mamma blieb bei einer Patientin bis zum 9. Behandlungszyklus weiterhin palpabel.

Das Zusammentreffen von Mammakarzinom und Mastopathia chronica cystica wird

gar nicht so selten beobachtet (175), bei zwei Frauen unserer Studie wurde dies bestätigt. Allein die Häufigkeit der Mastodynie macht es verständlich, dass oft bei einem Karzinom gleichzeitig eine Mastopathia cystica festgestellt wird (129). Nach Brauer (24), Gregl (72), Gummel und Wildner (75) ist noch nicht bewiesen, dass die Mastopathia chronica cystica, ein Vorläufer des Mammakarzinoms sei. Bahrmann (6) und Franz (62) betrachten die Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen als eindeutig. Lewison ist der Meinung, dass Frauen mit Mastopathia chronica cystica im Hinblick auf das Auftreten von Mammakarzinom besonders gefährdet sind, deshalb ist bei diesen Risiko-Fällen eine protrahierte Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva nicht zu-empfehlen (107).

8.9. Die Mammographie

Das mammographische Bild von 4 der insgesamt 1 065 Frauen unserer Studie zeigte eine wolkig-aufgelockerte Struktur, was möglicherweise durch die Oestrogen-Gestagen Komponenten der antikonzeptioneller Medikation hervorgerufen wird. Diese 4 Frauen erhielten das Sequenzpräparat C während 7-13 Zyklen. Vorher hatten sie 5-50 zyklenlang verschiedene hormonale Kontrazeptiva eingenommen. In einem von diesen 4 Fällen, liess das Oedem der Drüsenkörper keine Feinstruktur der Mamma erkennen. Reinarzt, Kärcher und Misti beobachteten, dass das wolkig-aufgelockerte mammographische Bild einer Frau, die Anovlar 21 über 3 Jahre eingenommen hat, dem typischen mammographische Bild einer beginnenden Schwangerschaft ähnlich ist (133).

Kepler Bilbao fand keinen Unterschied zwischen den Mammographien von Frauen mit antikonzeptioneller Medikation und der von Kontrollpersonen (16).

Bei der Untersuchung einer grossen Anzahl von Mammographien fanden Rotte und Matissek keine signifikante Zunahme von gut oder bösartigen Mammatumoren bei Frauen mit antikonzeptioneller Medikation. Es liess sich jedoch bei diesen Frauen eine deutliche Verschiebung des mammographischen Bildes in Richtung auf das für jüngere Jahren normal Bild, feststellen (143).

Wir haben eine Mammographie bei drei Frauen mit Mastodynie veranlasst. Die Mammographie ist in zwei Fällen unauffällig und in einem Fall zeigt sie eine Mastopathia mit einem Fibroadenom. Andere Mammographien von Frauen unserer Reihe sind wegen Verdacht auf Mammakarzinom (2 Fälle) und Kontrolle einer bereits diagnostizierten Mastopathia (1 Fall) durchgeführt worden.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Beeinflussung der Mamma bei 1 065 Frauen, die über 9 794 Zyklen ein orales Kontrazeptivum erhielten, berichtet. 307 Frauen erhielten während 2 679 Zyklen das Kombinationspräparat A (1 mg Lynestrenol + 0,1 mg Mestranol). 92 Frauen bekamen das Kombinationspräparat B (2 mg Lynestrenol + 0,04 mg Aethinyloestradiol) in 576 Behandlungszyklen. 666 Frauen nahmen das Sequenzpräparat C (16 Tabletten zu 0,1 mg Megestrolazetat + 0,1 mg Aethinyloestradiol; 7 Tabletten zu 0,1 mg Aethinyloestradiol + 1 mg Megestrolazetat) 6 539 zyklenlang ein.

Um eine bessere Beurteilung der einzelnen Präparate zu ermöglichen, wird das Frauenkollektiv in zwei Gruppen: 24 Frauen mit Mammabeschwerden und 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn, eingeteilt.

Das Sequenzpräparat C war, was das Verschwinden der Mammabeschwerden bei der Gruppe von 24 Frauen mit solchen Symptome vor Behandlungsbeginn anbelangt, den Kombinationspräparaten A und B überlegen.

12,2 % der 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn klagten über verschiedene Mammabeschwerden während 4,6 % aller Behandlungszyklen. 12,02 % der Behandlungszyklen mit dem Kombinationspräparat A bei Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn, waren mit Mammabeschwerden belastet. Bei der Verabreichung des Kombinationspräparates B traten Mammabeschwerden in 1,4 % der Zyklen auf. Bei der Behandlung mit dem Sequenzpräparat C klagten die Patientinnen in 1,9 % der Zyklen über Mammabeschwerden.

Bei zwei Frauen mit Mammakarzinom in der Familienanamnese wurde ein Mammakarzinom während der Einnahme des Sequenzpräparates C festgestellt. Obwohl ein Zusammenhang zwischen Mammakarzinom und hormonaler Kontrazeption weder bestätigt noch verneint werden kann, halten wir es für Ratsam, bei Risikofälle bzw. Frauen mit Mammakarzinom in der Familienanamnese von einer protrahierten Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva abzusehen.

Gutartige Mammagewebsveräderungen wurden während der Verabreichung des Sequenzpräparates C bei 5 Frauen klinisch festgestellt.

Eine histologische Untersuchung der Mamma wurde in drei Fällen durchgeführt. Es wurde jeweils ein Carcinoma solidum simplex partim adenomatosum, ein Carcinoma solidum medullare mit Mastopathia cystica sowie eine periduktale Mastitis festgestellt. Die Histologie zeigt in diesen Fällen ausser den Diagnosen auf den jeweils entsprechenden anatomischen Bilder keine Besonderheiten, welche auf die Wirkung hormonaler Kontrazeptiva zurückzuführen sind.

4,4 % der 9 590 Behandlungszyklen der 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn waren mit Mastodynie belastet. Die Mastodynie nahm bei Fortsetzung der Behandlung ab. Die Mastodynie war in den meisten Fällen mild. Mit dem Kombinationspräparat A waren 12 % der Zyklen dieser Frauen mit Mastodynie belastet. Die Anzahl von Zyklen mit Mastodynie bei der Behandlung mit dem Kombinationspräparat B betrug 1,4 %, während bei der Behandlung mit dem Sequenzpräparat C waren es 1,6 % der Zyklen.

Es ist bemerkenswert, wie niedrig die Anzahl von Zyklen mit Mastodynie bei

den Behandlungen B und C war.

Eine erschlaffung der Mamma wurde bei einer von 24 Frauen, die im Zyklus Null über Mammabeschwerden klagten, sowie bei 3 (0,28 %) von 1 041 Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn festgestellt.

Eine Zunahme des Brustvolumens wurde bei einer von 24 Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn angegeben.

Eine von 24 Frauen mit Mammabeschwerden im Zyklus Null sowie zwei von 1 041 Frauen ohne solche Beschwerden vor Behandlungsbeginn, klagten über Galaktorrhoe während der Verabreichung des Kombinationspräparates A bzw. Sequentialpräparates C. Nach Angaben der Literatur wird das Auftreten einer Galaktorrhoe bei Mehrgebärenden sehr häufig beobachtet und zwar häufiger als bei den Frauen unserer Studie.

Drei Frauen hatten eine klinisch diagnostizierte Mastopathia chronica cystica vor Beginn der Behandlung. Die antikonzeptionelle Medikation C zeichnete sich durch gute Verträglichkeit bei diesen drei Frauen ab.

Die Mammographie von 4 Frauen unseres Kollektives zeigt ein Oedem, was möglicherweise durch die Oestrogen-Gestagen Steroide hervorgerufen wird. Bei einem von diesen Frauen liessen die ödematösen Drüsenkörper keine Feinstruktur der Mamma erkennen.

Andere mammographische Kontrolle der Frauen unserer Reihe ergaben Mastopathia cystica mit einem Fibroadenom und einen Mammakarzinom.

Eine einzige Frau in der Laktationsperiode wurde in dieser Studie mit einem hormonalen Kontrazeptivum behandelt. Die laktationsperiode hörte 4 Monate nach der Verabreichung des Sequenzpräparates C auf. Das Ergebniss stimmt mit Angaben der Literatur überein. "Nach Verabreichung von hormonalen Kontrazeptiva ist mit einer verminderten Milchproduktion zu rechnen".

10. Schlussfolgerung

Die zahlenmässigen Ergebnisse dieser Studie belegen, dass unter der fortschreitenden Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva die Mammabeschwerden abnehmen. Der Rückgang der Brustspannungen und der Schmerzen ist je nach Art und Dosierung des verwendeten Präparates verschieden. Auffallend ist, dass das Präparat mit der höchsten Oestrogendosis pro Zyklus die Brustbeschwerden am raschesten zum Abklingen brachte. Hingegen wurden fast sämtliche klinisch-, röntgenologisch- und histologisch-pathologischen Befunde in dieser Gruppe beobachtet.

Die Frage stellt sich in diesem Zusammenhang, ob nicht eine höhere Oestrogendosis Vorgänge bewirken kann, die als auslösende Momente der pathologischen Gewebeveränderungen betrachtet werden müssen und ob nicht gleichzeitig durch diese Oestrogendosen eine Verschleierung dieser Vorgänge zu diskutieren wäre.

Andererseits drängt sich die Hypothese auf, ob nicht durch höhere Gestagendosen der verwendeten Präparate A und B an einen gewissen Schutzmechanismus durch die Gestagene zu denken wäre (siehe Untersuchung der Royal College of General Practitioners, 1974).

Tabelle 3. Aus dem Handel zurückgezogen hormonalen Kontrazeptiva

1. Kombinationspräparate

Präparat	Gestagenanteil	Oestrogenanteil
Aconcen	Chlormadinonacetat 3 mg	Mestranol 0,100 mg
Amenyl	Chlormadinonacetat 4 mg	Aethinyloestradiol 0,040 mg
Menova	Chlormadinonacetat 2 mg	Aethinyloestradiol 0,020 mg

2. Sequentialpräparate

Präparat	Gestagenanteil	Oestrogenanteil
Estirona	Chlormadinonacetat 2 mg	Mestranol 0,080 mg
		Mestranol 0,080 mg
Estirona 21	Chlormadinonacetat 1,5 mg	Mestranol 0,100 mg
		Mestranol 0,100 mg
Eunomin	Chlormadinonacetat 2 mg	Mestranol 0,100 mg
	(+ Placebo)	Mestranol 0,100 mg

3. Präparate für gynäkologischen Indikationen

Präparat	Gestagenanteil
Gestafortin	Chlormadinonacetat 2 mg

Tabelle 4. Wirkungsspektrum von Lynestrenol und Megestrolacetat, die Gestagene dieser Studie (nach J. Hammerstein, 78).

1. Befunde beim Menschen	Lynestrenol	Megestrolacetat
Transformationsdosis mg/Zyklus	35-70	35-70
Menstruationsverschiebungstest nach Greenblatt mg/Tag	10	5-10
angew. Dosis bei der hormonalen Kontrazeption mg/Tag	1-5	2-4
2. Partialwirkungen im Tierexperiment	**Lynestrenol**	**Megestrolacetat**
Schwangerschaftserhaltung	Ø	+
Oestrogene (Vaginal smear)	(+)	Ø
Androgene	+	Ø
Anti-Androgene	Ø	(+)
Anti-Oestrogene	++	(+)
Hemmung der Gonadotropinausschüttung	+	+
Beeinflussung der ACTH-Ausschüttung	↑	↓

Tabelle 5 Zyklenverteilung bei dem gesamten Frauenkollektive

Behandlungs-	Behandlungsgruppen: Zyklen			Gesamtzahl
Zyklus Nr.	A	B	C	von Zyklen
1	296	90	665	1 051
2	291	88	644	1 023
3	282	82	624	988
4	271	78	610	959
5	255	70	583	908
6	243	64	554	861
7	224	39	508	771
8	205	31	462	698
9	177	20	423	620
10	138	8	363	509
11	107	4	296	407
12	82	2	250	334
13	38		180	218
14	26		139	165
15	15		94	109
16	8		69	77
17	4		45	49
18	1		21	22
19	1		7	8
20	1		2	3
21-34	14			14
1-34	2 679	576	6 539	9 794

Tabelle 6. Alter der Frauen

Alter	Behandlungsgruppen Präparat A	Präparat B	Präparat C	Gesamtzahl von Frauen
19	14	-	46	60 (5.6 %)
20-29	190	57	431	678 (63,6 %)
30-39	84	29	151	264 (24,7 %)
40	18	6	37	61 (5,7 %)
Keine Angaben	1	-	1	2 (0,18 %)
Gesamtzahl von Frauen	307	92	666	1 065

Tabelle 7 Frühere Geburten

Anzahl früherer Geburten	Behandlungsgruppen Präparat A	Präparat B	Präparat C	Verteilung der Frauen nach der Anzahl früherer Geburten
0	46	5	181	232 (21,7 %)
1	86	27	175	288 (27 %)
2-3	151	53	283	487 (45,6 %)
4	24	7	27	58 (5,4 %)
Gesamtzahl von Frauen	307	92	666	1 065

Tabelle 8. Frühere Aborte

Anzahl früherer Aborte	Behandlungsgruppen Präparat A	Präparat B	Präparat C	Verteilung der Frauen nach der Anzahl früherer Aborte
0	235	72	534	841 (79 %)
1	59	13	97	169 (15,8 %)
2-3	11	7	29	47 (4,4 %)
4	0	0	3	3 (0,28 %)
Keine Angaben	2	0	3	5 (0,46 %)
Gesamtzahl von Frauen	307	92	666	1 065

Tabelle 9 Frühere Einnahme hormonaler Kontrazeptiva

Frühere Einnahme hormonaler Kontrazeptiva in Behandlungszyklen	Behandlungsgruppen Präparat A	Präparat B	Präparat C	Verteilung der Frauen nach der Anzahl früherer Behandlungszyklen
0	147	21	163	331 (31 %)
1-6	38	16	71	125 (11,7 %)
7-12	47	34	117	198 (18,6 %)
12	69	17	305	391 (36,7 %)
Behandlungsdauer unbekannt	1	0	9	10 (0,9 %)
Keine Angaben	5	4	1	10 (0,9 %)
Gesamtzahl von Frauen	307	92	666	1 065

Tabelle 10.

Zyklenverteilung bei der Behandlung mit dem Kombinationspräparat "A"

Zyklus Nr.	Zyklen bei Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Zyklen bei Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Gesamtzahl der Behandlungszyklen	
	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden
1	9	8 (89 %)	287	64 (22,1 %)	296	72 (20,4 %)
2	9	6 (66 %)	282	49 (17,7 %)	291	55 (18,9 %)
3	9	3 (33 %)	273	35 (12,8 %)	282	38 (13,4 %)
4	8	2 (25 %)	263	33 (12,5 %)	271	35 (12,9 %)
5	7	1 (14 %)	248	30 (12,2 %)	255	31 (12,1 %)
6	7	1 (14 %)	236	26 (11 %)	243	27 (11,1 %)
7	7	1 (14 %)	217	24 (11,5 %)	224	25 (12 %)
8	6	0	199	16 (8 %)	205	16 (7,8 %)
9	5	0	172	13 (7,5 %)	177	13 (7,3 %)
10	4	0	134	9 (6,7 %)	138	9 (6,5 %)
11	2	0	105	6 (5,7 %)	107	6 (5,6 %)
12	2	0	80	5 (6,2 %)	82	5 (6,1 %)
13			38	1 (2,6 %)	38	1 (2,6 %)
14			26	1 (3,8 %)	26	1 (3,8 %)
15			15	1 (6,6 %)	15	1 (6,6 %)
16			8	0	8	0
17			4	0	4	0
18-34			17	0	17	0
1-34	75	22 (29,3 %)	2604	313 (12,02 %)	2679	335 (13 %)

Tabelle 11.

Zyklenverteilung bei der Behandlung mit dem Kombinationspräparat "B"

Zyklus Nr.	Zyklen bei Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Zyklen bei Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Gesamtzahl der Behandlungszyklen	
	Zyklen-zahl	Z. mit Mamma-beschwerden	Zyklen-zahl	Z. mit Mamma-beschwerden	Zyklen-zahl	Z. mit Mamma-beschwerden
1	4	2 (50 %)	86	2 (2,3 %)	90	4 (4,4 %)
2	4	2 (50 %)	84	1 (1,1 %)	88	3 (3,4 %)
3	4	2 (50 %)	78	1 (1,2 %)	82	3 (3,6 %)
4	4	1 (25 %)	74	0	78	1 (1,2 %)
5	4	2 (50 %)	66	1 (1,5 %)	70	3 (4,2 %)
6	4	2 (50 %)	60	1 (1,6 %)	64	3 (4,6 %)
7	3	1 (33 %)	36	2 (5,5 %)	39	3 (7,6 %)
8	3	1 (33 %)	28	0	31	1 (3,2 %)
9	1	0	19	0	20	0
10			8	0	8	0
11			4	0	4	0
12			2	0	2	0
1-12	31	13 (41,9 %)	545	8 (1,4 %)	576	21 (3,6 %)

Tabelle 12.

Zyklenverteilung bei der Behandlung mit dem Sequenzpräparat "C"

Zyklus Nr.	Zyklen bei Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Zyklen bei Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn		Gesamtzahl der Behandlungszyklen	
	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden	Zyklenzahl	Z. mit Mammabeschwerden
1	11	1 (9,1 %)	654	20 (3 %)	665	21 (3,1 %)
2	11	1 (9,1 %)	633	20 (3,1 %)	644	21 (3,2 %)
3	11	2 (18,2 %)	613	14 (2,2 %)	624	16 (2,5 %)
4	10	1 (10 %)	600	15 (2,5 %)	610	16 (2,6 %)
5	10	1 (10 %)	573	12 (2 %)	583	13 (2,2 %)
6	9	1 (11,1 %)	545	9 (1,6 %)	554	10 (1,8 %)
7	7	1 (14,3 %)	501	15 (2,9 %)	508	16 (3,1 %)
8	7	1 (14,3 %)	455	8 (1,7 %)	462	9 (1,9 %)
9	5	0	418	5 (1,1 %)	423	5 (1,1 %)
10	4	0	359	1 (0,2 %)	363	1 (0,2 %)
11	2	0	294	2 (0,6 %)	296	2 (0,6 %)
12	2	0	248	1 (0,4 %)	250	1 (0,4 %)
13	2	0	178	3 (1,6 %)	180	3 (1,6 %)
14	2	0	137	0	139	0
15	1	0	93	0	94	0
16	1	0	68	0	69	0
17	1	0	44	0	45	0
18	1	0	20	0	21	0
19	1	0	6	0	7	0
20			2	0	2	0
1-20	98	9 (9,18 %)	6 441	125 (1,9 %)	6 539	134 (2,05 %)

Tabelle 13.

Mammabeschwerden bei gesamtem Frauenkollektive (nach der Anzahl von Frauen)

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Frauen
Frauen ohne Mammabeschwerden während der Behandlung	217	86	621	924
Frauen mit Mammabeschwerden während der Behandlung	90	6	45	141
Gesamtanzahl von Frauen	307*	92*	666*	1 065
Prozentsatz von Frauen mit Mammabeschwerden	29,3 %	6,5 %	6,7 %	13,2 %

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ist signifikant ($P<0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und C ist signifikant ($P<0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ist nicht signifikant ($P>0,05$).

*Jeweils 11 Frauen bei der Behandlung A, 2 Frauen bei der Behandlung B und 1 Frau bei der Behandlung C verzichteten auf die Einnahme der Medikation, ohne den 1. Behandlungszyklus beendet zu haben.

Tabelle 14

Mammabeschwerden bei gesamtem Frauenkollektive (nach der Anzahl von Zyklen)

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Zyklen
Behandlungszyklen ohne Mammabeshwerden	2 344	555	6 405	9 304
Behandlungszyklen mit Mammabeschwerden	335	21	134	490
Anzahl der Zyklen	2 679	576	6 539	9 794
Prozentsatz von Behandlungszyklen mit Mammabeschwerden	12,5 %	3,6 %	2,04 %	5 %

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ist signifikant ($P<0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und C ist signifikant ($P<0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ist nicht signifikant ($P>0,005$)

Tabelle 15

Mammabeschwerden bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn über Mammabeschwerden klagten (nach der Anzahl von Frauen)

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Frauen
Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn	9	4	11	24
Frauen mit Mammabeschwerden während der Behandlung	9	3	2	14
Prozensatz von Frauen mit Mammabeschwerden während der Behandlung	100 %	75 %	18,3 %	58,4 %

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ist nicht signifikant (100 % - 75 % = 25$\leq$2x 15,9 S. E.). Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und C ist signifikant (100 % - 18,3 % = 81,7$\geq$2x 22,18 S. E.). Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ist signifikant (75 % - 18,3 % = 56,7$\geq$2x 16,2 S. E.).

Tabelle 16

Mammabeschwerden bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn über Mammabeschwerden klagten (nach der Anzahl von Zyklen)

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Zyklen
Zyklenzahl mit Mammabeschwerden während der Behandlung	22	13	9	44
Zyklenzahl ohne Mammabeschwerden während der Behandlung	53	18	89	160
Prozentsatz der Zyklen mit Mammabeschwerden während der Behandlung	29,3 %	41,9 %	9,2 %	21,5 %

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ist nicht signifikant ($P>0,05$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und C ist signifikant ($P<0,01$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ist signifikant ($P<0,001$).

Tabelle 17. Mammabeschwerden während der Behandlung bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerden frei waren (nach der Anzahl von Frauen).

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Frauen
Frauen ohne Mammabeschwerden	217	85	612	914
Frauen mit Mammabeschwerden	81	3	43	127
Gesamtanzahl von Frauen	298*	88*	655*	1 041
Prozentsatz von Frauen mit Mammabeschwerden	27,1%	3,4%	6,5%	12,2%

*Jeweils 11 Frauen bei der Behandlung A, 2 Frauen bei der Behandlung B und 1 Frau bei der Behandlung C verzichteten auf die Einnahme der Medikation bevor sie den 1. Behandlungszyklus beendeten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ($P \leq 0,001$) bzw. den Behandlungen A und C ($P \leq 0,001$) ist signifikant. Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ($P \geq 0,05$) ist nicht signifikant.

Tabelle 18. Mammabeschwerden während der Behandlung bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren (nach der Anzahl von Zyklen).

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl von Zyklen
Zyklen ohne Mammabeschwerden	2 291	537	6 316	9 144
Zyklen mit Mammabeschwerden	313	8	125	446
Gesamtanzahl von Zyklen	2 604	545	6 441	9 590
Prozentsatz von Zyklen mit Mammabeschwerden	12,02%	1,4%	1,9%	4,6%

Der Unterschied zwischen den Behandlungen A und B ($P \leq 0,001$) bzw. den Behandlungen A und C ($P \leq 0,001$) ist signifikant. Der Unterschied zwischen den Behandlungen B und C ($P \geq 0,05$) ist nicht signifikant.

Tabelle 19. Einteilung der Mammasymptome bei Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn.

Typ von Mammabeschwerden	Vor Behandlungsbeginn A	B	C	Unter der Behandlung A	B	C
Mastodynie	9	4	8	7	3	1
Galaktorrhoe	-	-	-	1	-	-
Zunahme des Mammavolumens	-	-	-	1	-	-
Erschlaffung der Mamma	-	-	1	-	-	-
Mastopathia cystica, Fibroadenoma der Mamma	-	-	2	-	-	1 *(2)
Gesamtanzahl von Frauen	9	4	11	9	3	2

*Die Mastopathia cystica und das Fibroadenom der Mamma bestanden weiterhin. Eine Patientin wurde jedoch unter der Behandlung symptomfrei.

Tabelle 20. Einteilung der Mammasymptome bei Frauen ohne Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn.

Typ von Mammabeschwerden	A	B	C	Gesamtanzahl
Mammakarzinom	-	-	2	2
Mammagewebsveränderung auf die Palpation + Galaktorrhoe	-	-	1*	1
Mammagewebsveränderung auf die Palpation + 1mal Blutabsonderung	-	-	4	4
Erschlaffung der Mamma (davon 1mal Abnahme des Mammavolumens)	1	-	2	3
Mastodynie + Galaktorrhoe	-	-	1**	1
Mastodynie	86	3	33	116
Anzahl von Frauen	298	88	655	1 041
Frauen mit Mammabeschwerden	27,1%	3,4%	6,5%	12,2%

*Die Palpation liess bei einer Frau mit Galaktorrhoe einen Knoten in der Mamma feststellen.

**Die Patientin klagte zunächst über Mastodynie und danach über Galaktorrhoe.

Tabelle 21

Mastodynie während der Behandlung bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn über Mammabeschwerden klagten.

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl
Frauen mit Mammabeschwerden vor Behandlungsbeginn	9	4	11	24
Frauen mit Mastodynie vor Behandlungsbeginn	9	4	8	21
Frauen mit Mastodynie unter der Behandlung	7 77,7%	3 75%	1 0,9%	11 45,5%
Behandlungszyklen	75	31	98	204
Behandlungszyklen mit Mastodynie	19 25,4%	13 41,9%	1 1,02%	33 16,1%
Schweregrad der Mastodynie: leicht	100%	100%	100%	100%

Tabelle 22

Mastodynie während der Behandlung bei Frauen, die vor Behandlungsbeginn beschwerdenfrei waren.

Behandlungstyp	A	B	C	Gesamtanzahl
Anzahl von Frauen	298	88	655	1 041
Anzahl von Frauen mit Mastodynie	80 26,8%	3 3,4%	34* 5,1%	117 11,2%
Behandlungszyklen	2 604	545	6 441	9 590
Behandlungszyklen mit Mastodynie	312 12%	8 1,4%	106 1,6%	426 4,4%
Schweregrad der Mastodynie: leicht	83,7%	100%	90,6%	85,7%
mässig	10,5%	-	9,4%	10,1%
stark	5,7%	-	-	4,2%

*Eine Frau mit Mastodynie und Galaktorrhoe ist hier mitberücksichtigt.

Abbildung 1. (Reproduktion aus Blechschmidt, E.: Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen, Karger, Basel-New York, 1961. Mit Erlaubnis von Autor und Verlag). Die unterbrochene weisse Linie zeigt die Knickstelle am Ventralrand des Ektodermrings, welche die plakodenförmige Anlage der Mamma bildet (15 mm langer Embryo).

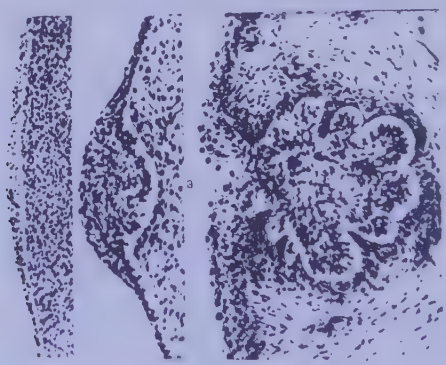
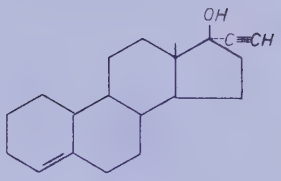


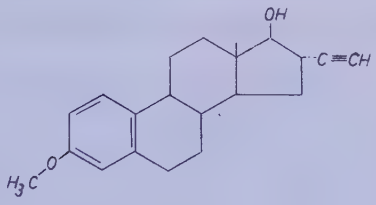
Abbildung 2. (Reproduktion aus Blechschmidt, E.: Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen, Karger, Basel-New York, 1961. Mit Erlaubnis von Autor und Verlag). Links: Mehr dick als flach gewordenes Epithel der plakodenförmigen Anlage der Mamma. Mitte: Plakodenförmige Anlage der Mamma 1. Ordnung. Rechts: Plakodenförmige Anlage der Mamma 2. Ordnung. (Die Abbildungen gehören jeweils zu 7,5 mm, 11 mm und 50 mm langen Embryonen).

Abbildung 3 Die hormonalen Kontrazeptiva dieser Studie

A



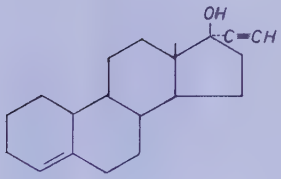
Lynestrenol



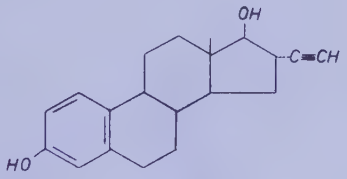
Mestranol

1 mg Lynestrenol + 0,1mg Mestranol

B



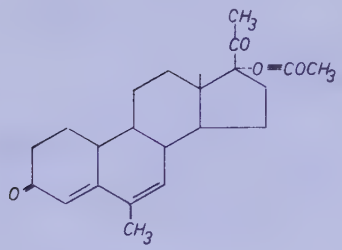
Lynestrenol



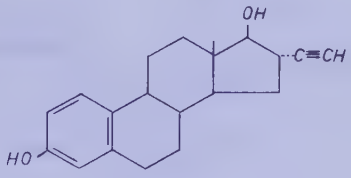
Aethinyloestradiol

2 mg Lynestrenol + 0,04 mg Aethinyloestradiol

C



Megestrolacetat

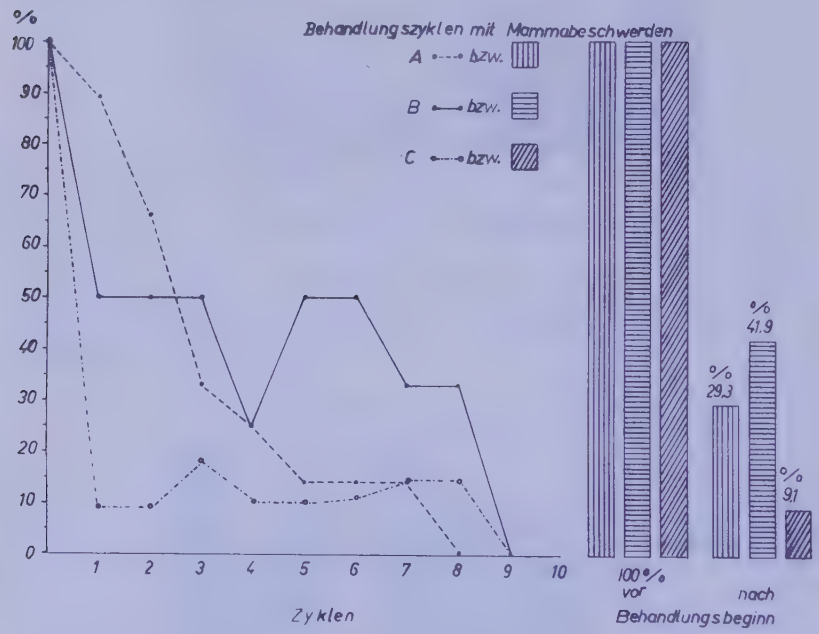


Aethinyloestradiol

16 x 0,1 mg Megestrolacetat + 0,1 mg Aethinyloestradiol
7 x 1 mg Megestrolacetat + 0,1 mg Aethinyloestradiol
5 x Tab. ohne Wirksubstanz

Abbildung 4

Verlauf der Mammabeschwerden während der Behandlung bei Frauen, die vor Beginn der Behandlung über Mammasymptome klagten.



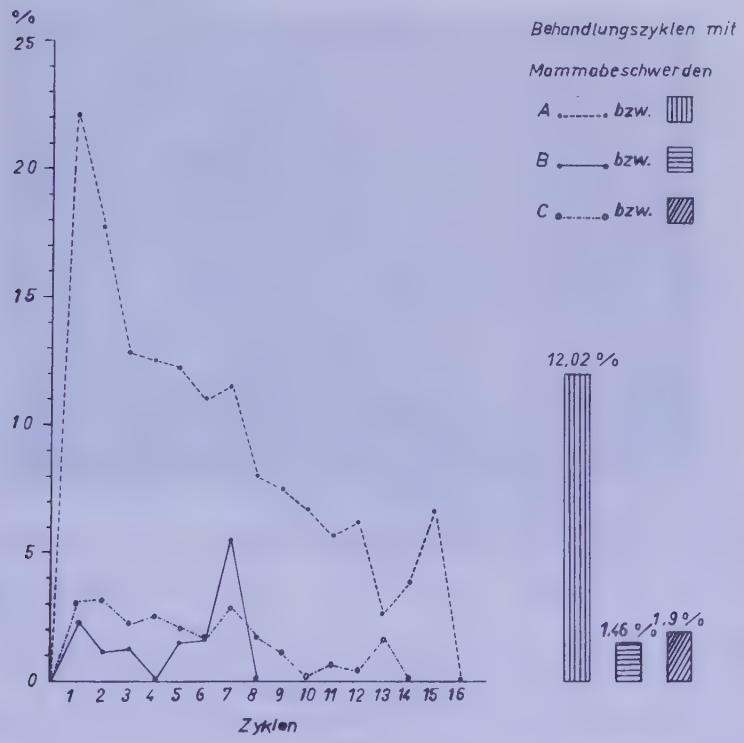
Präparat	Behandlungszyklen	
	Gesamtzahl von Zyklen	Zyklen mit Mammabeschwerden
A	75	22 (29,3 %)
B	31	13 (41,9 %)
C	98	9 (9,1 %)

Bemerkung:

Die Tabelle 4 zeigt den Verlauf nur bis zum 10. Behandlungszyklus, da die restlichen Zyklen ebenfalls beschwerdenfrei waren.

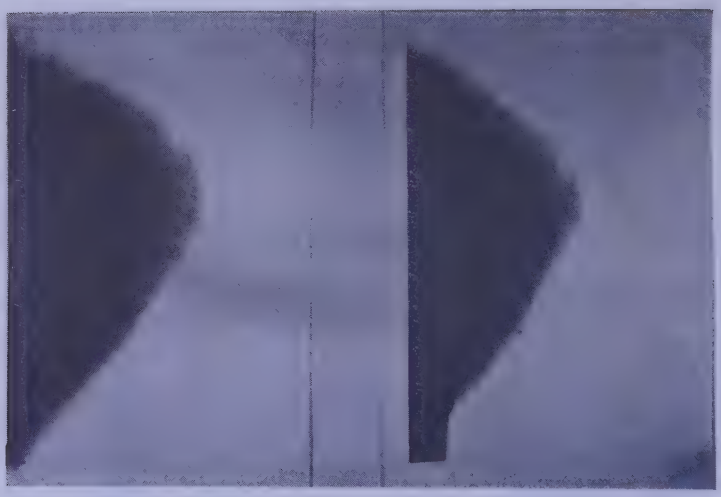
Abbildung 5

Verlauf der Mammabeschwerden während der Behandlung bei Frauen, die vor Beginn der Behandlung keine Mammasymptome hatten.

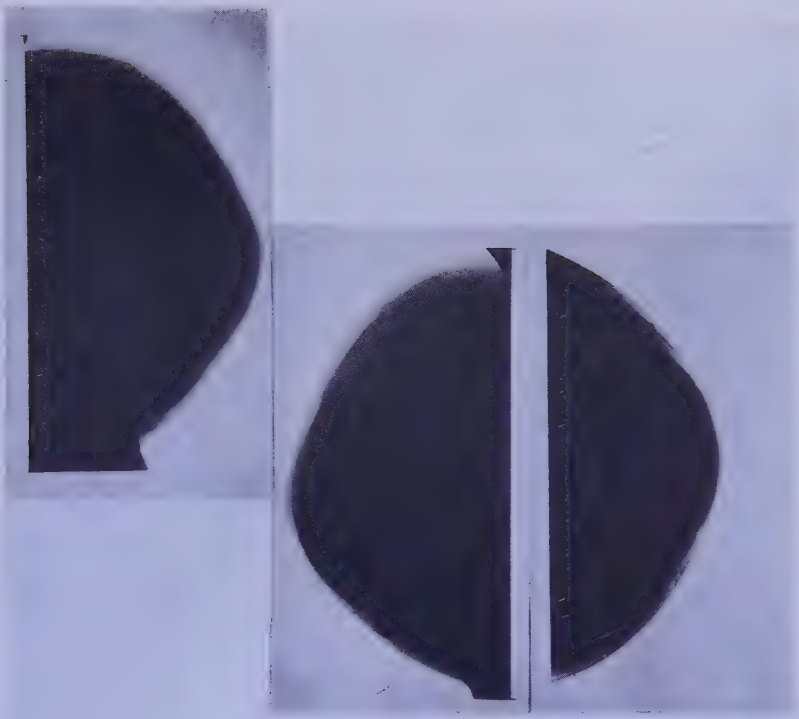


Präparat	Behandlungszyklen	
	Gesamtzahl von Zyklen	Zyklen mit Mammabeschwerden
A	2 604	313 (12,02 %)
B	545	8 (1,4 %)
C	6 441	125 (1,9 %)

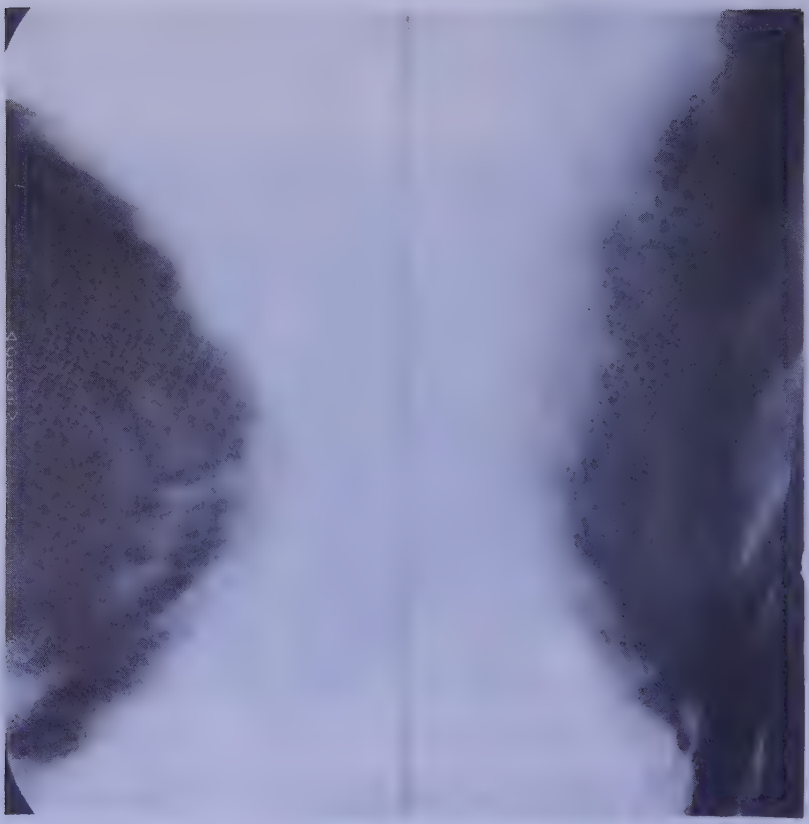
Bemerkung: Die Tabelle 5 zeigt den Verlauf nur bis zum 16. Behandlungszyklus, da die restlichen Zyklen ebenfalls beschwerdenfrei waren.



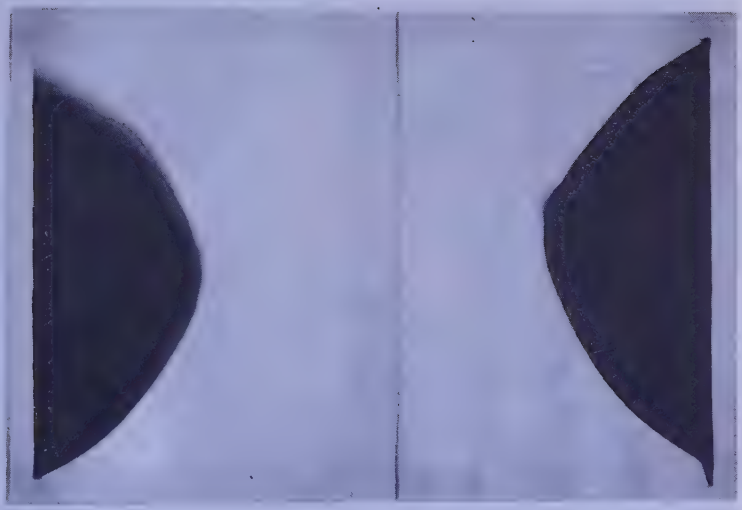
Abbildungen 6 und 7. Frau O. K. , 25 Jahre alt, erhielt während 5 Monaten das Kombinationspräparat A, danach setzte sie die Behandlung wegen Kinderwunschs ab. Nach Absetzen der Behandlung trat eine Galaktorrhoe ein. Abb. 6 (linke Mamma): auffallend grosswabige Struktur des ganzen Drüsenkörpers. Abb. 7 (rechte Mamma): ebenfalls auffallend grosswabige Struktur sowie erweiterte Milchgänge. Mastopathia cystica fibrosa (Verdacht auf Adenome).



Abbildungen 8, 9 und 10. Frau H. K., 19 Jahre alt, nahm das Sequentialpräparat C, zuvor hatte sie Ovostat 5 Monate lang eingenommen. Im 5. Behandlungszyklus wurde wegen eines suspekten submamillären Knotens eine Mammographie veranlasst (Abb. 8), welche eine Vermehrung des Mammabindegewebes zeigte. Die Verabreichung des Sequentialpräparates C wurde bis zum 13. Zyklus fortgesetzt, kurz vor Abschluss der Behandlung wurde eine neue Mammographie (Abb. 9 und 10) aufgenommen. Die Brust sieht wie eine Laktationsmamma aus. Infolge des starken Oedems sind die Strukturen in Drüsenkörper schwierig abzugrenzen.

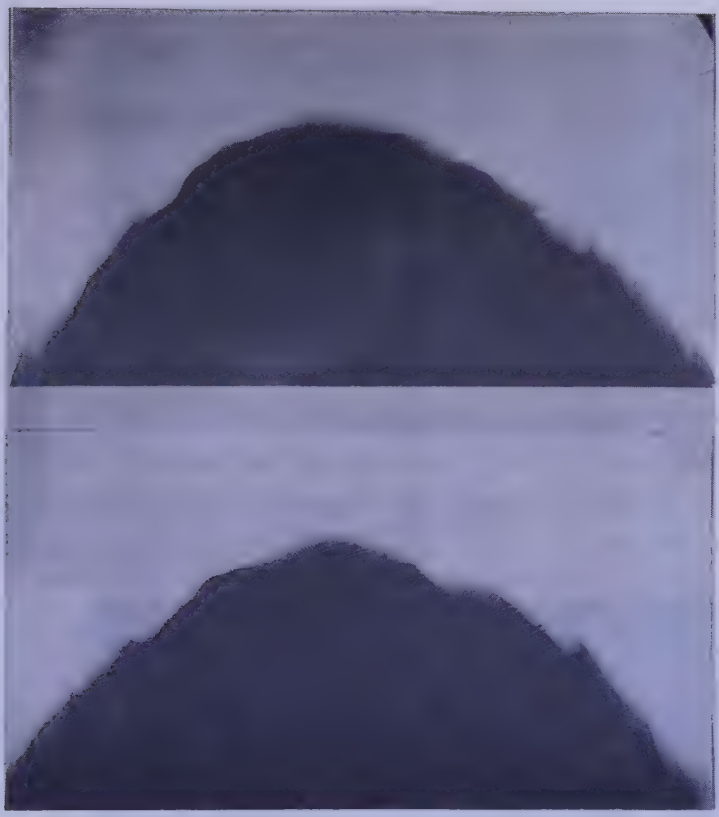


Abbildungen 11 und 12. Die 24 jährige Frau F. S. klagte über Mammabeschwerden im 1. Zyklus der Behandlung mit dem Kombinationspräparat A. Die Patientin hatte zuvor 3 Monate lang hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Frau F. S. blieb symptomlos in weiteren 8 Behandlungszylen mit dem Präparat A. Nach Beendigung der Behandlung mit dem o.a. Präparat erhielt sie ein neues orales Kontrazeptivum, zwei Monate danach wurde eine Verhärtung am Ansatz der rechten Brust bemerkt. Die Mammographie wie wir sehen können, ergab einen völlig normalen Befund.



Abbildungen 13 und 14. Frau W. E., 25 Jahre alt, klagte während der Einnahme vom Sequenzpräparat C über Galaktorrhoe. Bei der klinischen Untersuchung wurde ein Knötchen in der rechten Mamma festgestellt. Die Patientin hatte zuvor ein anderes orales Kontrazeptivum eingenommen. Die Mammographie zeigt ödematose Drüsenkörper.

Abbildungen 15 und 16. Die 30 Jahre alt Frau W. I. entdeckte ein Knötchen in der rechten Mamma. Sie hatte während 40 Zyklen verschiedene hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Die klinische Untersuchung ergab ein mandelgrosses, verschiebbares Knötchen in der rechten Mamma. Die Mammographie zeigt eine Mastopathia cystica beiderseits mit einem Fibroadenom rechts.



Abbildungen 17 und 18. Die 31 jährige Frau I. K. klagte über Mammabeschwerden während der letzten von insgesamt 13 Behandlungszyklen mit dem Sequenzpräparat C. Die Patientin hatte vor Behandlungsbeginn 28 Zyklen lang verschiedene hormonale Kontrazeptiva eingenommen. Vor 10 Jahren hatte man bei dieser Patientin einen gutartigen Mammatumor rechts exstirpiert. Die Mammographie zeigt eine ausgeprägte Dysplasia fibro-adenomatosa cystica und ödematose Drüsenkörper.

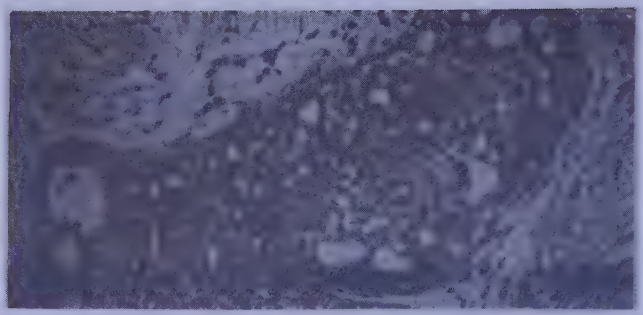


Abbildung 19. Mammafibroadenom einer 24 jährigen Frau, die hormonale Kontrazeptiva einnahm. Epithelhyperplasie der Milchgänge (aus Fechner, R. E.: Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives. Amer. J. clin. Path. 53: 863, 1970). Kommentar: Gesteigerte Epithelproliferationen der Milchgänge werden auch bei Frauen ohne hormonale Kontrazeption beobachtet.

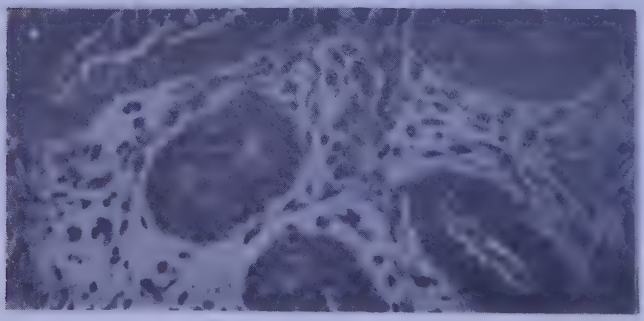


Abbildung 20. Mammafibroadenom einer 23 jährigen Frau, die keine hormonale Medikation einnahm. Die Acini zeigen eine verstärkte Sekretion (aus Goldemberg, V. E.: Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives. Amer. J. clin. Path. 49: 58, 1968). Kommentar: Mammafibroadenome mit sekretorischen Aktivitäten werden sowohl bei Frauen mit antikonzeptioneller Medikation als auch bei Frauen ohne Medikation beobachtet.

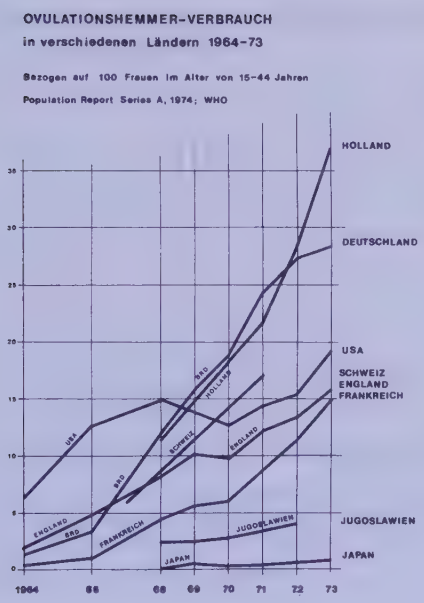


Abbildung 21. Ovulationshemmer-Verbrauch in verschiedenen Ländern 1964-73. Aus Mall-Haefeli, M.: Familienberatung und Antikonzeption Vortrag in Mannheim am 26.10.1974.

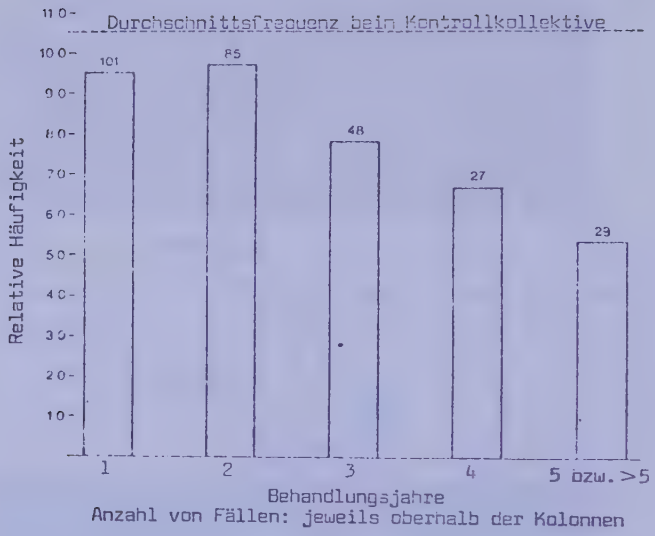


Abbildung 22. Gutartige Mammatumoren bei protrahierter Behandlung durch hormonale Kontrazeptiva (aus Oral contraceptives and health. An Interin Report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners. England, 1974).

13. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahrén, K.: The effect of dietary restriction on the mammary gland development produced by ovarian hormones in the rat. Acta endocr. 31: 137-153, 1959.
2. Albeaux-Fernet, M.: Le syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Strasbourg méd. 617, 1951.
3. Arnt, I. C. et al.: Farmacologia clínica de uma associaçao de Linestrenol e Mestranol. Jornal Brasileiro de Ginecologia 70 (3) Separata, 1970.
4. Anderson, R. R., Turner, C. W.: Synergistic effect of various hormones on experimental mammary gland growth in mice. Proc. Soc Exp. Biol. 113: 308, 1963.
5. AMA Drug Evaluations: Estrogens, progestogens, oral contraceptives and ovulatory agents. 309-318, 1970.
6. Bahrmann, E.: Die Mastopathie als Vorläufer des Mammakarzinoms Dtsch. GesundhWes. 17: 1762-1765, 1962.
7. Balmer, J. A.: Individuelle Anwendung hormonaler Kontrazeptiva Aktivitätsberechnung und Korrekturtendenzen bei Nebenwirkungen Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 61: 1405-1417, 1972.
8. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschens. Stuttgart, Thieme, 6. Auflage, 1967.
9. Bässler, R., Forsmann, W. G.: Experimenteller Strukturwandel der Drüsenzelle durch Hormonwirkung. Verh. dtsch Ges. Path. 48: 240, 1964.
10. Bässler, R., Paek, S.: Histochemisches Enzymmuster der Mamma unter dem Experimentellen Einfluss von Geschlechtshormonen. Histochemie 13: 29-44, 1968.

11. Berndt, H., Marwitz, S.: Mastopathie und Mammakarzinom. Arch. Geschwulstforsch. 32: 137, 1968.

12. Besser, M.: Endocrine diseases. Pituitary. Medicine (England), 2: 103, 1972 (a).

13. Besser, G. M., Edwards, C. R. W.: Galactorrhoea, Brit. med. J. 2: 280-282, 1972 (b).

14. Besser, G. M. et al.: Galactorrhoea: successfull treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. Brit. med. J. 3: 669-672, 1972.

15. Bickenbach, W., Döring, G. K.: Die Sterilität der Frau. 28, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 1964.

16. Bilbao, M. K.: Mammography in normal women: blind study of Enovid Effects. Amer. J. Roentgen, 102: 933-935, 1968.

17. Bishop, P. M. F.: Hormones and Cancer. Clin. Obstetr. Gynecol. 3 1109, 1960.

18. Blechschmidt, E.: The stages of human development before birth. 502-505, Karger, Basel, New York, 1961.

19. Böhmig, R.: Bemerkungen zur normalen mikroskopischen Anatomie. Cohrs, P., Giese, W., Meesen, H.: Ergebn. allg. Path. path. Anat 43-46, 1964.

20. Borglin, N. E., Sandholm, L. E.: Effect of oral contraceptives on lactation. Fertil. Steril. 22: (1), 39, 1971.

21. Bericht des George Washington Medical Centre (Washington D. C.) Piotrow, P. T., Lee, C. M., Medical Tribune, 43: 2, 1974.

22. Bowmann, R.: Some clinical experience in the oral control of contraception. Med. J. Austr. 1: 715, 1962.

23. Brain, L., Parkes, A. S., Bishop, P. M. F.: Some medical aspects of oral contraceptives. Lancet II: 1329-1332, 1964.

24. Brauer, W.: Ist die Mastopathie eine Präkanzerose? Zbl. Chir. 92: 2322-2323, 1967.

25. Breuer, H.: Oestrogene und Mammakarzinom. Oestrogene, Hypophysentumoren. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 81-93. J Kracht, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.

26. Brit. med. J. Editorial, IV, 731, 1970.

27. Brown, J. B., Blair, H. A. F.: Urinary oestrogen metabolites of 19-norethisterone and its esters. Proc. Roy. Soc. Med. 53: 433, 1960.

28. Brown, J. M.: Histological modification of fibroadenoma of the breast associated with oral hormonal contraceptives. Austr. med. J., 276-277, 1970.

29. Bucher, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen 459-462, 2. Auflage. Hans Huber, Bern, Stuttgart, 1956.

30. Canada: Report of the special committee appointed by the minister of National Health and Welfare to advise the Food and Drug Directorate on all aspects of the safety and efficacy of oral contraceptives marketed in Canada, 1970.

31. Cernea, R.: Lokale Hormonbehandlung bei Mamma-atrophie und Unterentwicklung. Med. Klin. 40: 169-170, 1944.

32. Chinnatamby, S.: Effect of oral contraceptive Conocid-E on lactation. Excerpta Med (Amst.) Int. Congr. Ser. 72: 322, 1963.

33. Chinnatamby, S.: Effect of oral contraception on lactation Proc. 8th Conf. I. P. P. F. Santiago, Chile Editorial Universitaria, 263-267, 1967.

34. Cittadini, E., Quartaro, P., Romano, F.: Our experience with sequential estrogen-progestin treatments to inhibit ovulation. Int. J. Fertil. 14: 180-187, 1969.

35. Coezy, E., Rudali, G.: Action d' un contraceptif (ovulene) sur la carcinogénese mammaire de souris. Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol., XV: 205-209, 1970.

36. Cook, H. H., Gamble, C. J., Satterthwaite, A. P. : Oral contraception by norethynodrel: a three year field study. Amer. J. Obstet. Gynec. 82: 437, 1961.

37. Cowie, A. T.: Anterior pituitary function in lactation. In: Harris, G. W., Donovan, B. T.: The pituitary gland, Vol II, Butterworth, London, 1966.

38. Cupceancu, B., Neumann, F.: Der Einfluss verschiedener Gestagene auf die Entwicklung der Milchdrüse von Ratten. Endokrinologie 54: 423-432, 1969.

39. Cupceancu, B., Neumann, F., Ulloa, A.: The influence of some progestogens on the mammary gland of the foetal mouse during the period of initial differentiation. J. Endocrin. 44: 475-480,1969

40. Curtis, E. M.: Oral contraceptive feminization of a normal male infant. Obstet. Gynec. 23: 295, 1964.

41. Dabelow, A.: Milchdrüse. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie, III, 277, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1957.

42. Daniel, G. R.: Chlormadinone contraceptive withdrawn. Brit. med. J. 1: 303, 1970.

43. De Waard, F.: The epidemiology of breast cancer: review and prospects. Int. J. Cancer 4: 577, 1969.

44. Diddle, A. W. et al.: Oral contraceptives medication: A prolonged experience. Amer. J. Obstetr. Gynecol. 95: 489-495, 1966.

45. Döring, G. K.: Ueber Veränderungen des Brustvolumens im Zyklus. Arch. Gynäk. 184: 51, 1953.

46. Drill, V. A.: The experimental control of fertility by steroidal substances. Proc. 6th Intern. Conf. Planned Parenthood, India, 167-176, 1959.

47. Drill, V. A.: Contraceptive effect of oral progestins: properties of SC-11800, a new oral ovulation inhibitor. Proc. 7th Intern. Conf. Planned Parenthood, Singapore, 427-431, 1963.

48. Drill, V. A.: Relationship of administered estrogen, progesterone, and oral contraceptives to cancer of breast and genital organs of women. Pacific Med. Surg. 73: 395-403, 1965.

49. Dukes, M. N. G., Kopera, H., Ijzerman, G. L.: Clinical experience with cyclical administration of lynestrenol in combination with an oestrogen for fertility control. Excerpta Med. Amst. Int. Congr. Ser. 72: 336, 1963.

50. Emerson, K., Jesimann, A. G.: Hormonal influences on the growth and progression of cancer. New Engl. J. Med. 254: 252-258, 1956.

51. Erb, H., Kallemberg, A.: The action of an oral high-dosed oestrogen-progestagen combination on the human breast. Acta endocrin., Kbh. 70: 143-155, 1972.

52. Erwald, R.: Mammary carcinoma and pregnancy. Acta obstet. gynec. scand. 46: 316, 1967.

53. Farber, S.: Estrogens and cancer. New Engl. J. Med. 280/15: 839, 1969.

54. Fechner, R. E.: Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives. A clinical and pathologic study. Amer. J. Clin. Path. 53: 857-864, 1970 (a).

55. Fechner, R. E.: Breast cancer during oral contraceptive therapy. Cancer 26: 1204-1211, 1970 (b).

56. Fechner, R. E.: Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones. Cancer, 25: 1332-1339, 1970 (c).

57. Feinleib, M., Garrison, R. J.: Interpretation of the vital statistics of breast cancer. Cancer 24: 1109-1116, 1969.

58. Fettig, O. und Mitarbeiter: Clinical and morphological studies on normonal contraception with the sequential method. Geburts. Frauenheilk. 28: 540-543, 1968.

59. Folley, S. J., Mc Naught, M. L.: Biosynthesis of milk fat. In: Milk. The Mammary gland and its secretion. Ed. Kon, S. K., Cowie, A. T. 1: 441-479, New York, London, Academic Press, 1961.

60. Food and Drug Administration, Edwards, Ch. C., January 1970.

61. Frantz, A. G., Kleinberg, D. L., Noel, G. L.: Prolactin studies in man Recent Progr. Hormone Res. 28: 536, Academic Press, New York, London, 1972.

62. Franz, G.: Die Mastopathie. Zbl. Gynäk. 89: 1009-1015, 1967.

63. Friedman, S., Goldfien, A.: Breast secretions in normal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 104: 846-849, 1969.

64. Geller, W.: Relationship between estrogen therapy and cancer. Mod. Treat. 5: 564-570, 1968.

65. Geschickter, Ch. F., Hartman, C. G.: Mammary response to prolonges estrogenic stimulation in the monkey. Cancer 12: 767, 1959.

66. Goldemberg, V. E., Wiegenstein, L., Mottel, K.: Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives. Amer. J.

Path. 49 (1): 52-59, 1968.

67. Goldzieher, J. W. und Mitarbeiter: Seven years of clinical experience with a sequential oral contraceptive. Int. J. Fertil. 13: 339-404, 1968.

68. Gould, V. E., Wolff, M., Mottet, N. K.: Morphologic features of mammary carcinomas in women taking oral contraceptives. Amer. J. clin. Path. 57: 139-143, 1972.

69. Gray, L. A.: The breast as viewed by a gynecologist. Cancer, 23: 814, 1969.

70. Gray, L. A., Barnes, M. L.: Effects of estrogenic therapy on the breast. South Med. J. 64: 835-838, 1971.

71. Gregg, W. I.: Galactorrhoea after contraceptive hormones. New England J. Med. 274: 1432, 1966.

72. Gregl, A.: Gutartige Tumoren der menschlichen Brustdrüse. Med. Klin. 64: 1127-1132, 1969.

73. Grosser, O., Ortamann, R.: Grundriss der Entwicklungsgeschichten des Menschen. Springer, Berlin, N. Y., 71-72, 1963.

74. Gsell, O.: Trend der Carcinomsterblichkeit der letzten 50-60 Jahre, dargestellt am Beispiel der Schweiz. Z. Krebsforsch. 72: 197, 1969.

75. Gummel, H., Wildner, G. P.: Probleme zur Diagnostik des Brustdrüsenkrebses und seine Beziehumg zur Mastopathia chronica cystica. Dtsch. GesundhWes. 10: 789, 1955.

76. Haagensen, C. D.: The physiology of the breast as it concerns the clinician. Amer. J. Obstet. Gynec. 109: 206-209, 1971.

77. Haller, J.: Ovulationshemmer durch Hormone. 208, Thieme, Stuttgart, 1971.

78. Hammerstein, J.: Neue Entwicklungen in der Gestagentherapie. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 17: 101-129, 1971.

79. Hauser, G. A., Marti, M., Wenner, R.: Die Therapie des prämenstruellen Syndroms. Schweiz. med. Wschr. 33 (89): 870-874, 1959.

80. Hayward, J. L.: Hormones and human breast cancer. Recent Results in Cancer Research, 24, Springer, Berlin, Heidelberg, N. Y., 1970.

81. Heilbrunn, A.: Collective statistics on ovostat. Oss. 1970.

82. Herzt, R.: The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast. Cancer, Philad. 24: 1140-1145, 1969.

83. Hertz, R., Bailar, J. C.: Estrogen-progestogen combinations for contraception, JAMA 198: 1000-1006, 1966.

84. Hertz, R., Bailar, J. C.: Estrogen-progestogen combinations for contraception. Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser. 132: 841-851, 1967

85. Hines, D. C., Goldzieher, J. W.: Large-scale study of an oral contraceptive. Fertil. Steril 19: 841-866, 1968.

86. Hrbek, J., Navratil: Pharmacotherapy in the menstrual tension. Activ. nervos. Sup. 13: 189-190, 1971.

87. Hueper, W. C.: Chapter 24, in Homburger-Fischmann: Physiopathology of cancer, Hoeber-Harper, 1959.

88. Iglesias, R.: Transplantable spontaneous and experimentally produced pituitary and testicular tumors of the rat. Tumorigenic and antitumoral actions of oestrogens. Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser. 72: 468-473, 1974.

89. Juret, P.: Traitement des algies mammaires et péri-mammaires. Rev. Franc. Gynaecol. Obstet. 63: 207.210, 1968.

90. Kaern, T.: Effect of an oral contraceptive immediately post partum on initiation of lactation. Brit. med. J. 3: 644, 1967.

91. Kar, A. B., Chandra, H., Komboj, V. P., Chowdhury, S. R.: Effect of long-term cyclic oral administration of Enovid on the genital organs

of prepubertal female rhesus monkeys. Indian J. Exptl. Biol. 3: 69-78 1965.

92. Kann, R. H., Baker, B. L., Zanotti, D. B.: Factors modifying the stimulatory action of norethynodrel on the mammary gland. Endocrinology. 77: 162, 1965.

93. Kaiser, R.: Ovulationshemmer als Proliferationshemmer. Geburts. und Frauenheilk. 33: 23-27, 1973.

94. Kaiser, R.: Endokrine Schutzmechanismen gegen Endometrium und Mammakarzinome. Dtsch. med. Wschr. 94: 2467-2472, 1969.

95. Kaiser, R.: Ovulationshemmer und Mammakarzinom. Dtsch. med. Wschr. 95 862, 1970.

96. Kates, R. B. und Mitarbeiter: Immediate postpartum use of a sequential oral contraceptive therapy. Southern med. J. 62: 694-696, 1969.

97. King, T. O., Lubansky, J.: Prolonged toxicity studies of a norethindrone-estrogen combination in rats. Pharmacologist 4: 176, 1962.

98. Kirchhoff, H., Haller, J.: Klinische Erfahrung mit einer ovulationsunterdrückenden Oestrogen-Gestagen-Kombination (Anovlar). Med. Klin. 59:(7) 681-687, 1969.

99. Kless-Och, M.: Berechnung der östrogenen und gestagenen Aktivität oraler hormonaler Kontrazeptiva samt tabellarischer Uebersicht. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 61: 1418-1424, 1972.

100. Koetsawang, S., Bhiraleus, P., Chiemprajert, T.: Effects of oral contraceptives on lactation. Fertil. Steril. 23 (1): 24, 1972.

101. Kora, S.J.: Effect of oral contraceptives on lactation. Fertil. Steril 20: 419-423, 1969.

102. Kratochvil, K.: Die blutende Mamma. Wien. klin. Wschr. 82: 592-594, 1970.

103. Kumaresan, P.: Effect of growth hormone and thyroxyne on mammary

gland growth in the rat. J. Dairy Sci. 48: 592-595, 1965.

104. Lancet (Editorial): Oral contraceptives and Health. Lancet 7867 Vol. 8.Juni.1974.

105. Lancet (Editorial): Oral contraceptives and cancer. Lancet 7780 (II), 911, 1972.

106. Laumas, K. R. und Mitarbeiter: Radioactivity in the breast milk of lactating women after oral administratin of ^{3}H norethynodrel. Amer. J Obstet. Gynec. 98: 411-413, 1967.

107. Lewison, E. F.: The pill, estrogens and the breast. Cancer 28: 1400-1403, 1971.

108. Lipschütz, A.: Induction and prevention of abdominal fibroids by steroid hormones, and their bearing on growth and development. Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. 10: 79-90, 1942.

109. Lipschütz, A.: New experimental aspects of the antitumorigenic action of steroid hormones. Texas Rep. Biol. Med. 6: 3-20, 1948.

110. Lipschütz, A.: Experimentelle Forschungen über endokrine Störungen und Geschwulstbildung. Münch. med. Wschr. 97: 1007-1023, 1955.

111. Lipschütz, A., Vargas, L.: Prevention of experimental uterine and extrauterine fibroids by testosterone and progesterone. Endocrinology 28: 669-675, 1941.

112. Lipschütz, A., Iglesias, R., Salinas, S., Panasevich: Experimental conditions under which contraceptive steroids may became toxic. Nature London 212: 686-688, 1966.

113. Lohmeyer, H., Loch, E. G.: Ergebnisse mit dem neuen Ovulationshemmer Ovostat. Praxis 58 (2): 1266-1271, 1969.

114. Mall-Haefeli, M.: Die Zahl des Ovulationshemmerpräparates. Ther. Umsch, 27: 652-659, 1970.

115. Marois, M.: The carcinogenic action of estrogens in man. Proc. European Soc. Study Drug Toxicity, 3: 83-99, 1964.

116. Marty, M. G.: Incision de la capsule fibreuse du sein dans les mastodynies rebelles. Bull. Fed. Gyn. Obstet. Franc. 22: 114-115, 1970.

117. Mckinney, G. R., Weikel, J. H., Webb, W. K., Dick, R. G.: Use of the life-table technique to estimate effects of certain steroids on probability of tumor formation in a long-term study in rats. Toxical appl. Pharmacol. 12: 68-79, 1968.

118. Mears, E., Grant, C. G.: Anovlar as an oral contraceptive. Brit. med. J. 75-79, 1962.

119. Mears, E.: Clinical experience in the use of oral contraceptives. Proc. roy. Soc. Med. 57: 204, 1964.

120. Morin, J. E., Goldenberg, I. S.: Breast problems and oral contraceptives: A clinical note. Conn. Med. 30: 569-570, 1966.

121. Moore, F. D., Woodrow, S. I., Aliapoulos, M. A. und Mitarbeiter: Carcinoma of the breast. A decade of new results with old concepts. New Engl. J. Med. 277: 293-296, 1967.

122. Mühlbock, O.: Biological activities of steroids in relation to cancer Pincus, G., Vollmer, E. P., editors, 331-342, Academic Press, New York 1960.

123. Mustachi, P., Gordan, G. S.: Frequency of cancer in estrogen-treated osteoporotic women. In: Breast cancer. Segaloff, A., 163. C. V. Mosby New Orleans, 1958.

124. Nandi, S.: Differential responsiveness of A and C3H mouse mammary tissues to somatotropin-containing hormone combinations. Proc. Soc. exp. Biol., 108: 1-3, 1961.

125. Nelson, J. H.: Clinical evaluation of side effects of current oral contraceptives. J. Reprod. Med. 6 (2): 43-48, 1971.

126. Nicholson, R.: Orals: long and short term side effects. 8th International conference of I.P.P.F. 1967. Summaries of papers. Editorial Universitaria, Santiago, 1967.

127. Physician's Desk Reference (PDR) to Pharmaceutical Specialities and Biologicals, 1562. 24th ed. Medical Economics. Oradell, N.J., 1972.

128. Pearson, O. H. und Mitarbeiter: Alterations in calcium metabolism in patients with osteolytic tumors. J. clin. Endocrin. & Metabolism 12: 926, 1952.

129. Prager, W.: Die Bedeutung der Mammographie für die Differenzierung der Mastopathieformen. Rad. diagn. (3):367-374, 1971.

130. Prager, W., Hasert, V.: Die pathologische Mammasekretion. Dtsch. GesundhWes. 26: 163-166, 1971.

131. Prechtel, K.: Ovulationshemmer und Brustdrüsenveränderungen bei Frauen im geschlechtsreifen Alter. Münch. med. Wschr. 3 (2): 2443-2447, 1969.

132. Ramos, C. V., Taylor, H. B.: unpublizierte Arbeit. Zitat aus Taylor, H. B.: Oral contraceptives and pathologic changes in the breast. Cancer 28: 1388-1390, 1971.

133. Reinarzt, G., Kärcher, K. H., Misri, H.: Veränderung im Röntgenbild der weiblichen Brust aufgrund hormoneller Einflüsse. Röntgen-Lab. Praxis 113 (4): 443-448, 1970.

134. Rice-Wray, E., Schulz-Contreras, E. M., Guerrero, I., Aranda-Rosell, A.: Long-term administration of norethindrone in fertility control. J.A.M.A. 180: 355-358, 1962.

135. Rice-Wray, E. Goldzieher, J. W., Aranda-Rosell, A.: Oral progestins in fertility control: A comparative study. Fertil. Steril. 14: 402-9, 1963.

136. Rice-Wray, E.: Side effects associated with steroid antifertility agents. Contraception 3 (2): 137-154, 1971.

137. Riecke, K.: Langzeitbehandlung mit Anovlar bei Mammakarzinombelasteten Inzuchtsmäusen. Arch. Geschwulstforsch. 29: 158-162, 1967.

138. Ringrose, C.A.D.: Currents concepts in conception control. Canad. Med. Ass. J. 89: 246-248, 1963.

139. Rockenschaub, A.: Zur Frage der sogenannten ovariellen Ausfallerscheinungen. Gynaecologia, Basel, 142: 90, 1956.

140. Rogers,J.: Estrogens in the menopause and postmenopause. New Engl. J. Med. 280: 364-367, 1969.

141. Rosen, S.W.: Nonpuerperal galactorrhoea and the contraceptive pill. Obstet. Gynec. 29: 730-731, 1967.

142. Rosenburg, A.: Zbl. Gynäk. 47: 111, 1923.

143. Rotte, K., Matissek, U.: Der Einfluss von Ovulationshemmern auf das Röntgenbild der weiblichen Brustdrüse. Med. Klin. 66: 669-671, 1971.

144. Rübsamen, W.: Progesteron als carcinostatisches Therapeutikum. Zbl. Gynäk. 72: 1907, 1950.

145. Sachs, H., Maas, H.: Zur Epidemiologie des Brustdrüsenkarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 96:(44) 1701-1707, 1971.

146. Sähloff, O.: Die Behandlung vegetativ bedingter Beschwerden der Frau, insbesondere der prämenstruellen Beschwerden (Beschwerden der zweiten Hälfte und der Dysmenorrhoe). Med. Klin. 46: 866, 1951.

147. Satterthwaite, A.P.: A comparative study of low dosage oral contraceptives. Appl. Ther. 6: 410-418, 1964.

148. Schachner, S.H.: Galactorroea subsequent to contraceptive hormones. New Engl. J. Med. 275: 1138, 1966.

149. Schardein, J.L., Kaump, D.H., Woosley, E.T., Jellema, M.M.: Long term toxicologic and tumorigenesis studies on an oral contraceptive agent in albino rats. Toxical. appl. Pharmacol. 16: 10-23, 1970.

150. Schinz, H.R., Reich, Th.: Wandlungen der Krebsgefährdung in der Schweiz im letzten Jahrzehnt. Schweiz. med. Wschr. 94: 1941, 1964.

151. Seidman, H.: Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data. Cancer (Philad.) 23: 1355, 1969.

152. Seigel, D., Corfman, P.: Epidemiological problems associated with studies of the safety of oral contraceptives. J.A.M.A. 203: 950-954, 1968.

153. Semm, K.: Contraception and lactation. In: Social and medical aspects of oral contraception. Internation. Congress Series. 130 Excerpta med. 98: 1966.

154. Shearman R.: Prolonged secondary amenorrhoea after oral contraceptive therapy. Lancet, 64-66, 1971.

155. Shimkin, M.B.: Cancer of the breast: some old facts and new perspectives. J.A.M.A. 183: 358-361, 1963.

156. Sichuk, G., Fortner, J.G., Der, B. K.: Evaluation of the influence of norethynodrel with mestranol (Enovid) in middle-aged male Syrian (golden) hamsters, with particular reference to spontaneous tumors. Acta endocrin., Kbh. 55: 97-107, 1967.

157. Sölwell, L., Nilsson, L.: A clinical study on a sequential oral contraceptiv-ovisec. Acta obstet. gynec. scand. 47 (Suppl. 6): 3-23,1968

158. Spain, W.T.: Systemic effects of a sequential regimen. Int. J. Fertil. 13(4): 431-435, 1968.

159. Staemmler, H.J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie. 118. 2. Auflage, 1969.

160. Stenström, B.: Oral contraception using a sequential method. Acta obstet. gynec. scand. 47: 443, 1968.

161. Stöhr, P., Füllendorff, v., Goertler, K.: Lehrbuch der Histologie und

der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 484-488, G. Fischer, Stuttgart, 1963.

162. Sturgis, S.H.: Estrogens, progestogens and breast cancer. New Engl. J. med. 281: 1014-1015, 1969.

163. Sturgis, S.H., Albright, F.: The mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhoea. Endocrinology. 26: 68-72, 1940.

164. Taylor, H.B.: Oral contraceptives and pathologic changes in the breast Cancer 28: 1388-1390, 1971.

165. Tenhaeff, D.: Contraception with a novel sequential preparation (Ovanon). Münch. med. Wschr. 112: 851-857, 1970.

166. Toaf, R., Jewelewicz: Inhibition of lactogenesis by combined oral progestogens and oestrogens. Lancet (2): 322, 1963.

167. Tyler, E.T.: Oral contraception. J.A.M.A. 175: 225, 1961.

168. Ufer, J.: Die Therapeutische Anwendung der Gestagene beim Menschen. Die Gestagene. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. XXII(1): 1020-1124, Junkmann, Berlin, Heidelberg, N.Y., 1968.

169. Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 150. 4. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, N.Y., 1972.

170. Vessey, M.P., Doll, R., Sutto, P.M.: Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease. Cancer, 28: 1395-1399, 1971.

171. Vessey, M.P., Doll, R., Sutton, P.M.: Oral contraceptives and breast neoplasia. A retrospective study. Brit. med. J. (3): 719-724, 1972.

172. Wallach, S., Henneman, P. H.: Prolonged estrogen therapy in post menopausal women. J.A.M.A. 171: 1637-1642, 1959.

173. Wamstecker, E.F.: Clinical and laboratory experience with a modified low dosage sequential oral contraceptive. Int. J. Fertil 13: 436-443,

1968.

174. Wearing, M.P.: The use of norethindrone (2 mg) with mestranol (0,1 mg) in fertility control. Canad. med. Ass. J. 89: 239-241, 1963.

175. Widow, W.: Atlas on the clinical diagnosis of mammary carcinoma. 14, Akademie Verlag, Berlin, 1968.

176. Williams, R.H.: Textbook of endocrinology. 480-483, Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1968.

177. Wilson, R.A.: The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer. J.A.M.A., 182: 327-331, 1962.

178. Womack, N.A.: Endocrine relationships between chronic cystic mastitis and cancer of the breast. Amer. Surg. 24: 618-629, 1958.

179. Wong, Y.K., Wood, B.S.B.: Breast-milk jaundice and oral contraceptives. Brit. med. J. (4): 403, 1971.

180. Wynder, E.L.: Identification of women at high risk for breast cancer. Cancer (Philad.) 23: 1235, 1969.

181. Yafee, H.S.: Galactorrhoea subsequent to contraceptive hormones. New Engl. J. Med. 274: 1446, 1966.

182. Zeilmaker, G.H.: Brustkrebs nimmt zu. Dtsch. Aerztebl. 66: 1842, 1969.

An dieser Stelle sei mir gestattet, Frau Priv. Doz. Dr. med. M. Mall-Haefeli, Oberärztin und Leiterin des Sozialmedizinischen Dienstes der Universitäts-Frauenklinik des Kantonsspitals Basel, für Ihre wertvollen Anregungen und Förderung bei der Dürchführung der vorliegenden Arbeit, meinen besonderen Dank auszusprechen.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. J. Nevinny-Stickel der Frauenklinik Charlottemburg der Freien Universität Berlin, für die grosszügige Unterstützung und Hilfe bei der Ausführung meiner Dissertation.

Lebenslauf

Ich wurde am 20.10.1936 in Trujillo/Peru geboren. Die Schulen besuchte ich in Piura, Trujillo und Lima. 1955 begann ich das medizinische Studium an der Nationalen Universität "San Marcos" in Lima. Anschliessend die 2 vorgeschriebenen Jahre des Vormedizin-Studiums an der Wissenschaftlichen Fakultät und 5 Jahre an der Medizinischen Fakultät. Nach den Abschlussprüfungen leistete ich 1 Jahr Internat (Medizinalassistenzzeit) an verschiedenen Krankenhäusern in Lima. Am 27.6.1964 wurde ich an der Medizinischen Fakultät in Lima als Arzt vereidigt. Vom Herbst 1964-1965 war ich Assistenzarzt in der Clinica Delgado-Miraflores in Lima. Vom 1.11.1965 - 31.10.1966 als Gastarzt im Städt. Auguste-Viktoria Krankenhaus Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. med F. Schopohl Geburtshilfliche und Gynäkologische Abteilung. Vom 1.11.1966-31.10.1967 als Gastarzt in der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Lax. Vom 1.5.1968 - 30.6.1970 in derselben Frauenklinik als planmässiger wissenschaftlicher Assistent. Vom 1.11.1970-14.8.1973 bei der Ciba-Geigy AG in der klinischen Forschung, Endokrinologie, in Basel. Seit Herbst 1973 als Assistenzarzt in der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern/Schweiz, unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. A. Hauser.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198